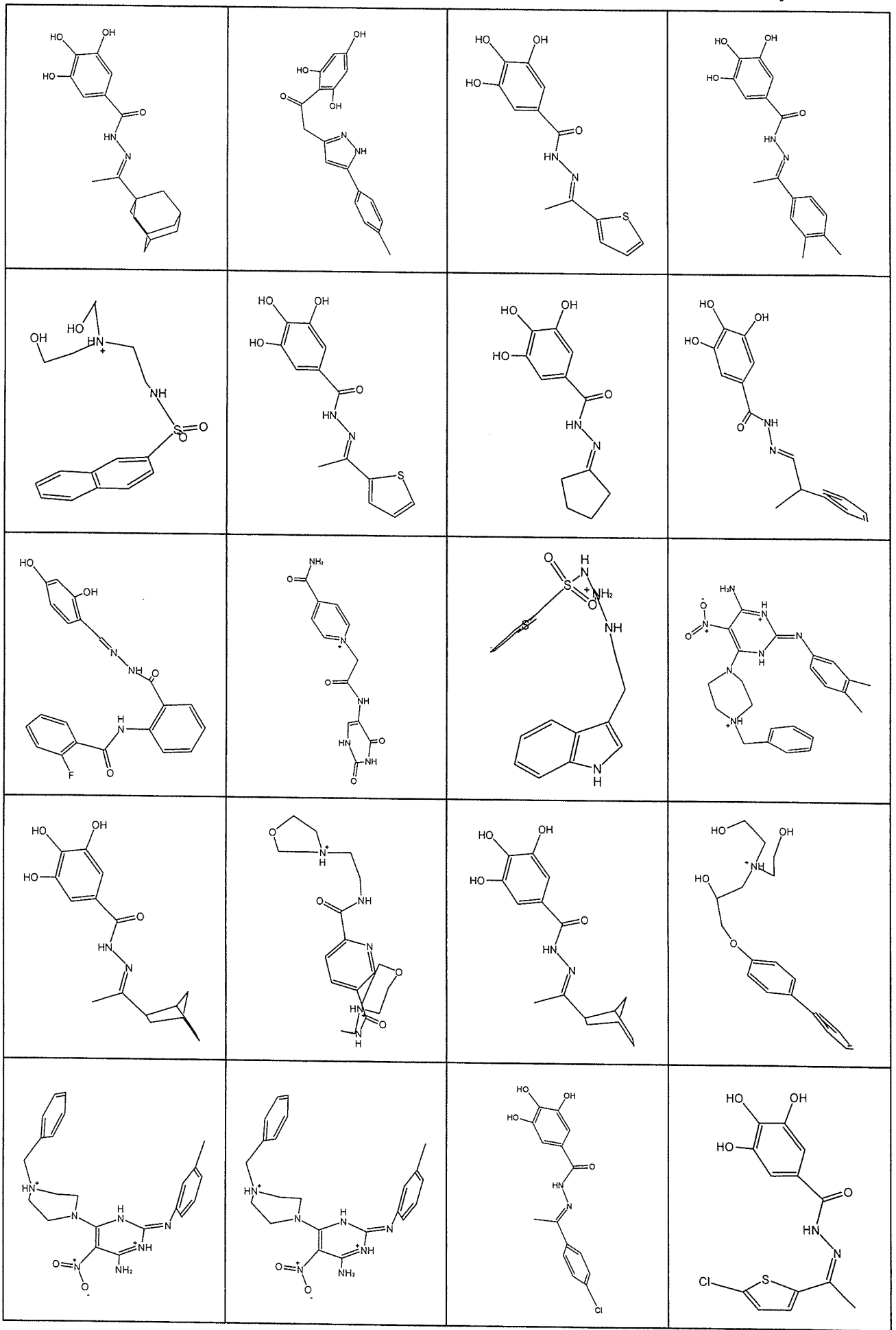
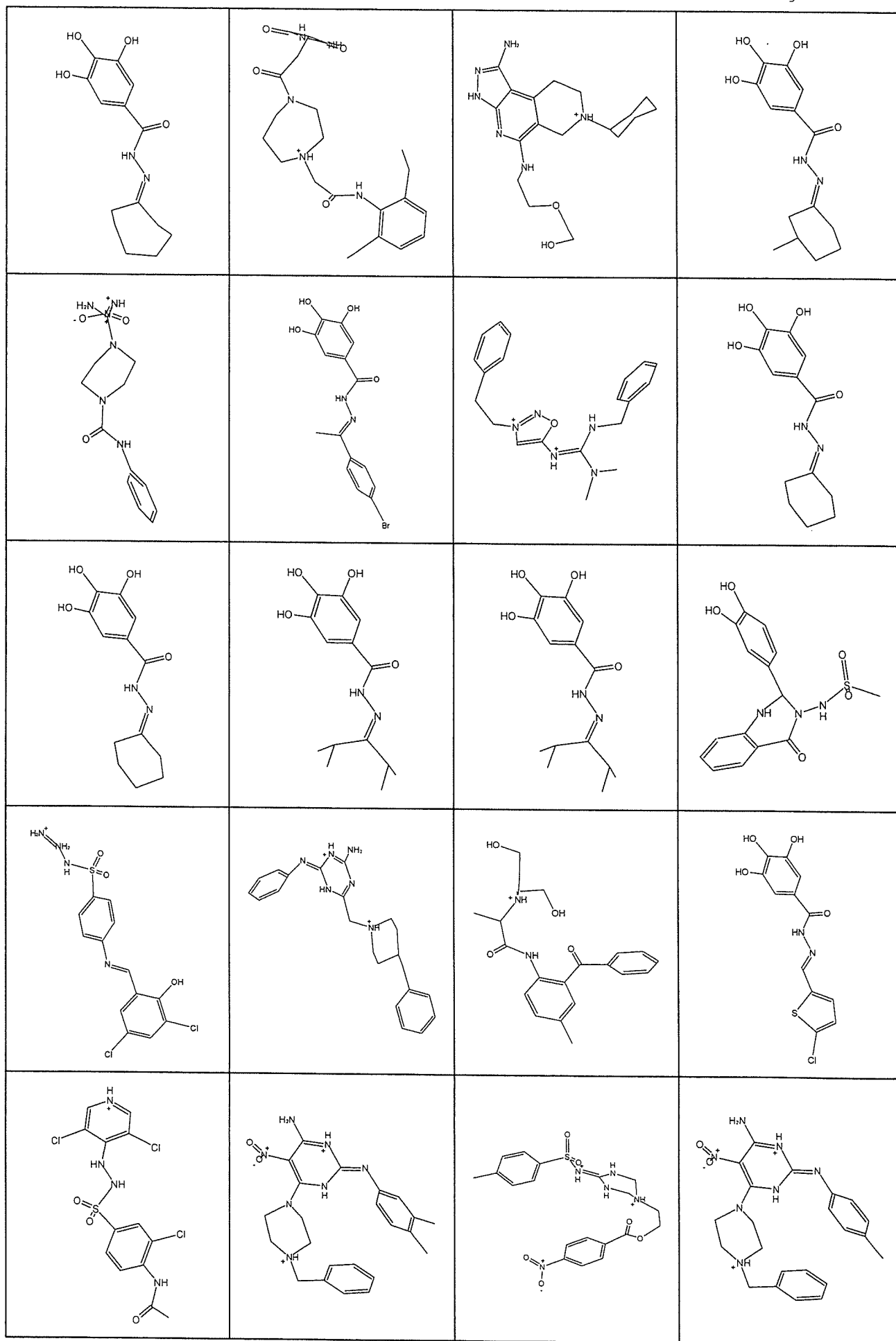


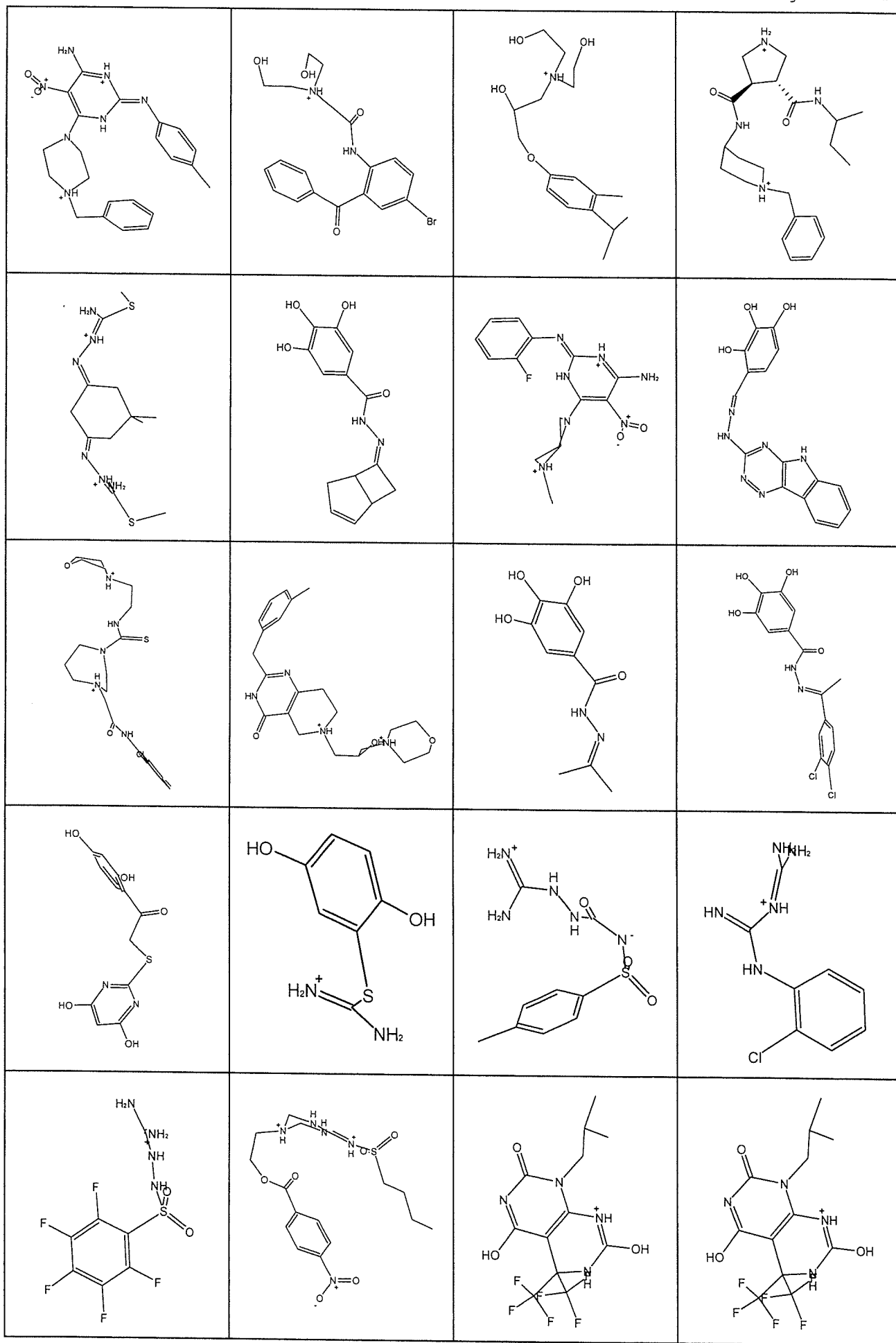
c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedock01/26 Apr 07 17:45:04 2007

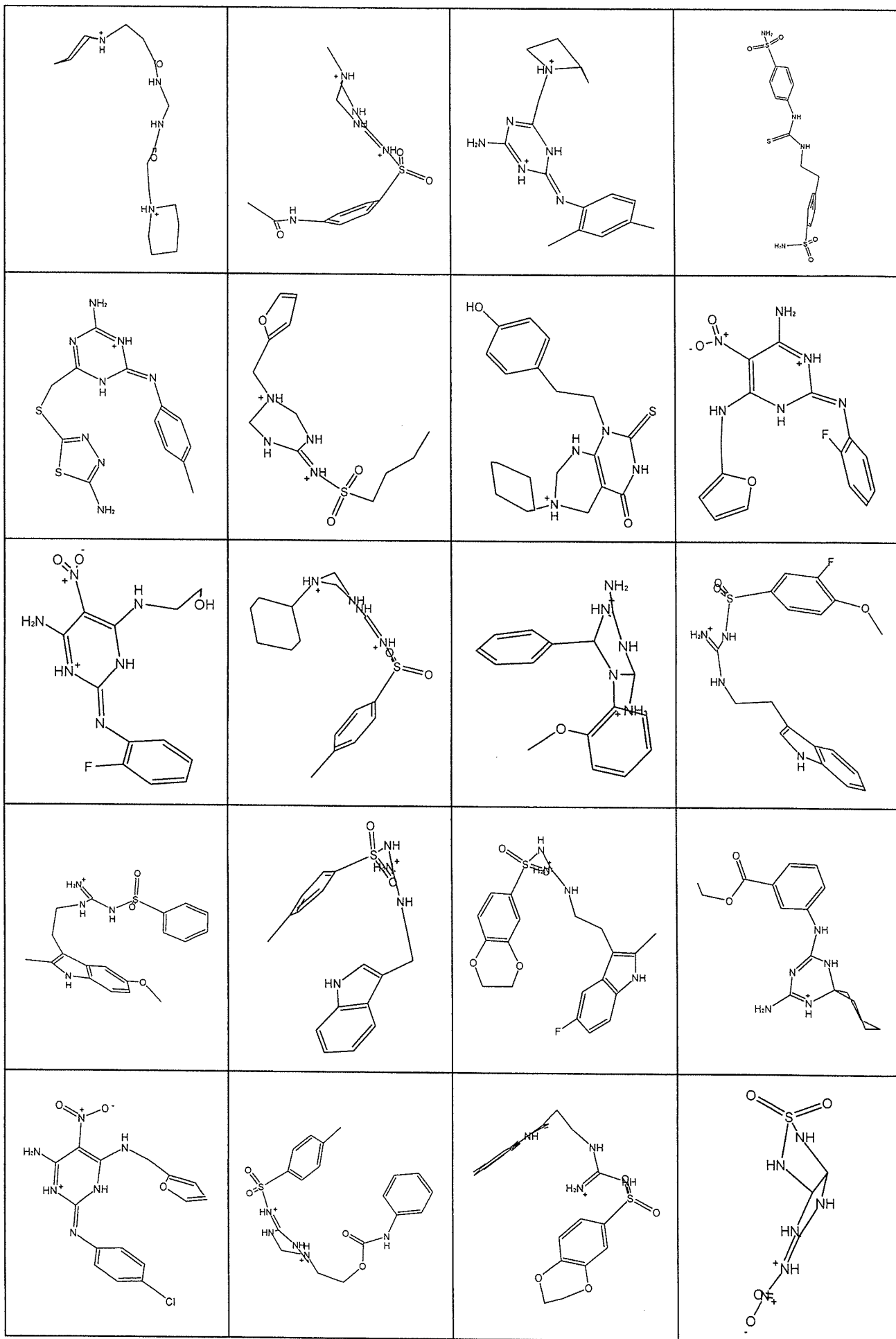


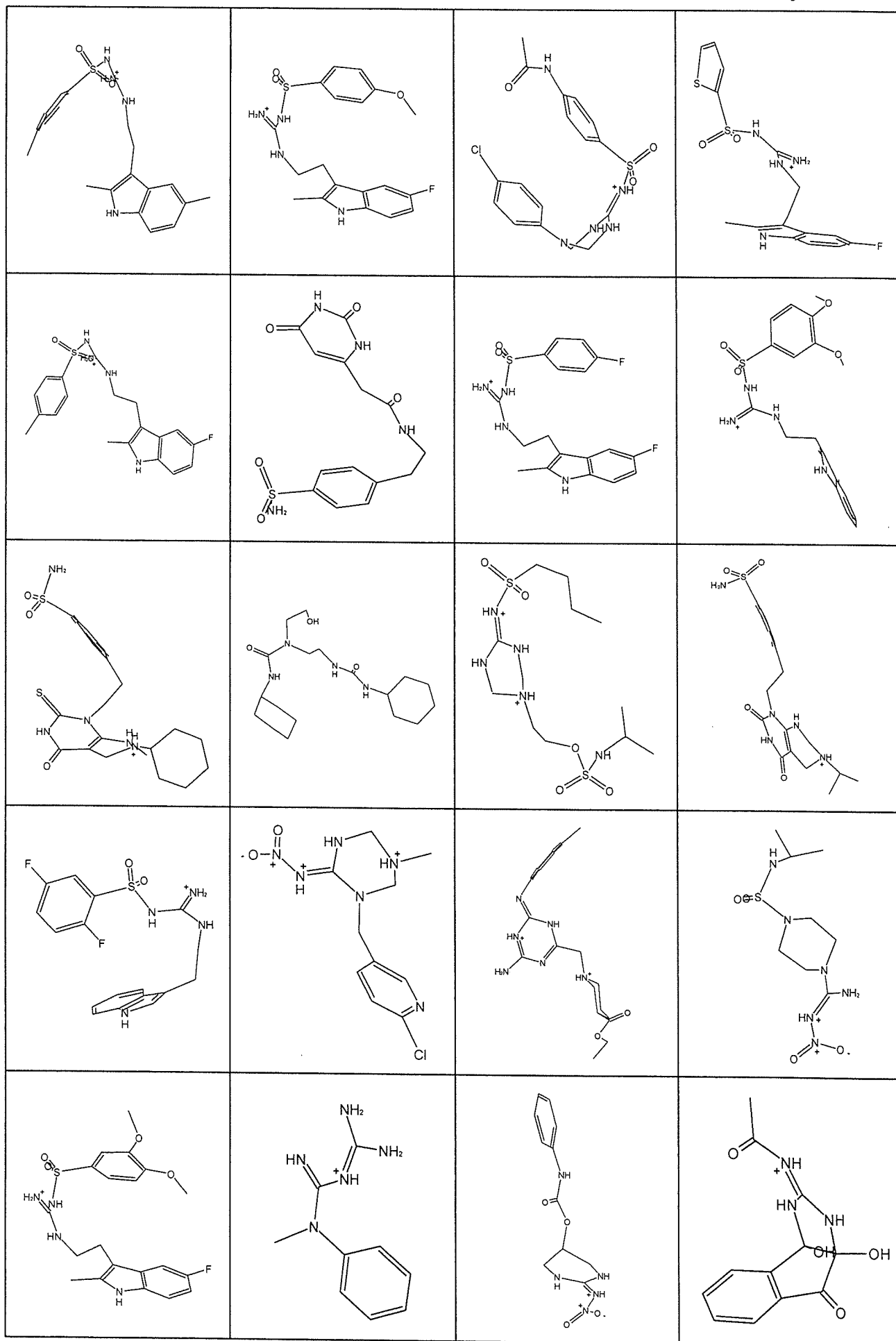
c:\ccg\work\er-mannosidase\asedock01\1x9dvsconf_all_sum_asedock_SasAbp017m26:45:04 2007



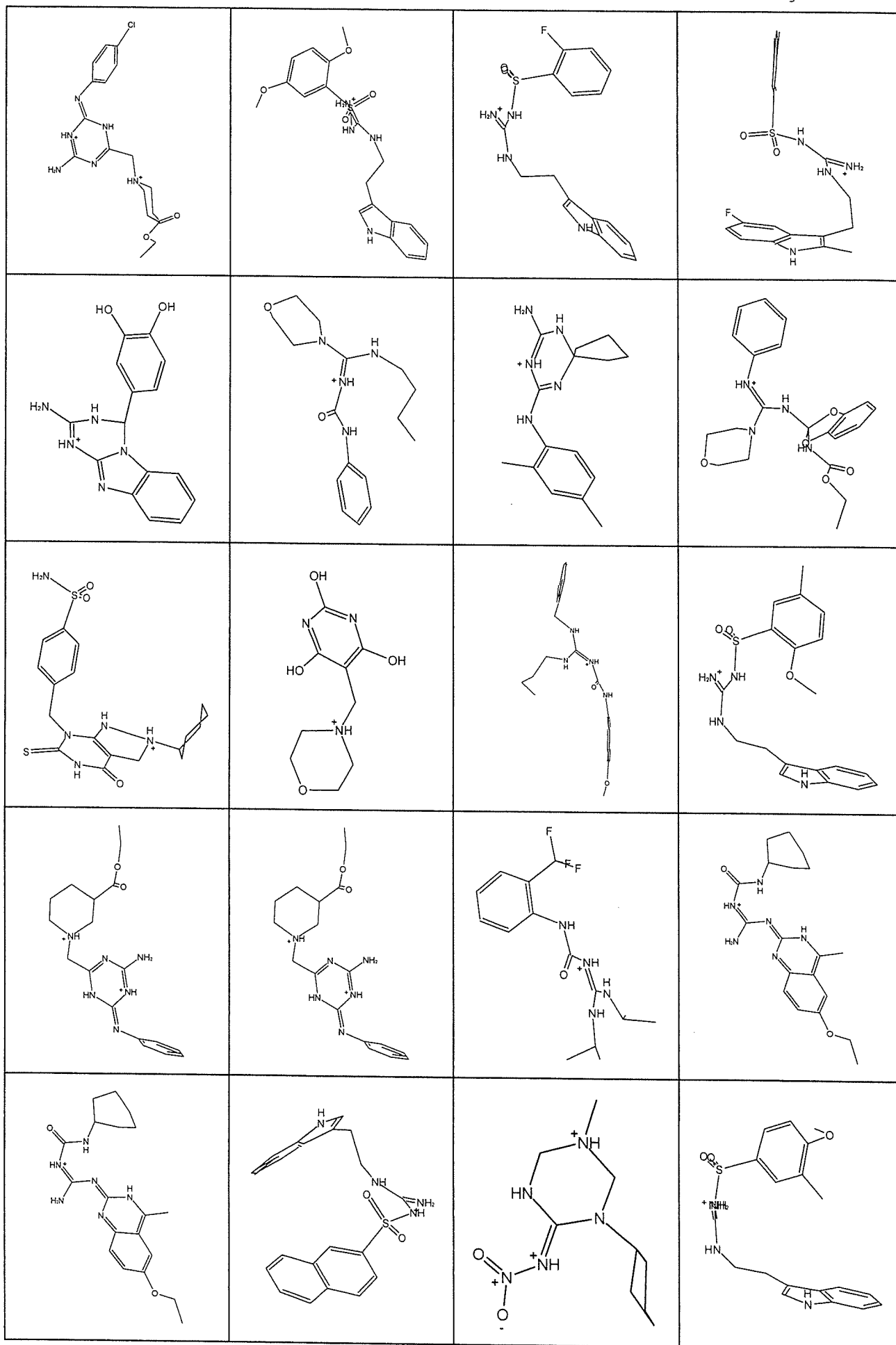
c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedock01/017m26:45:04 2007



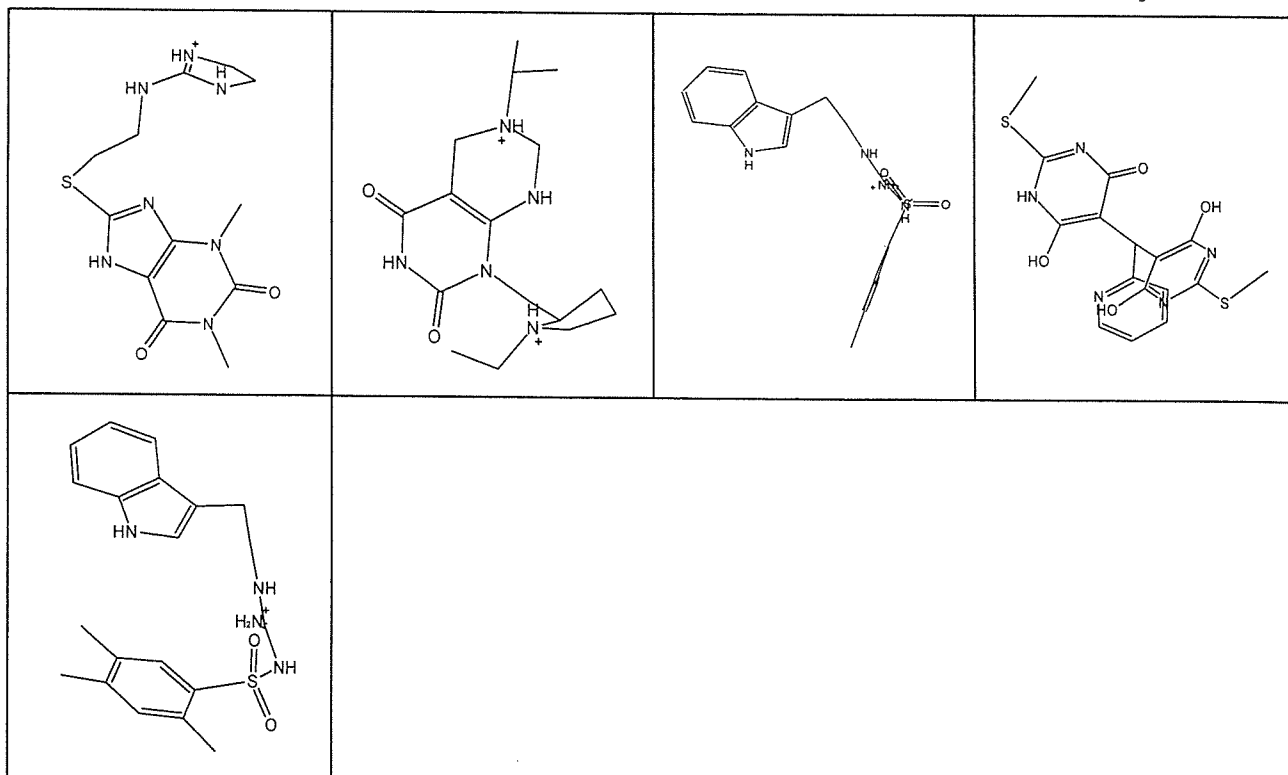




c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedock01/017.mol 2007 Apr 10 16:45:05



c:/ccg/work/er-mannosidase/asedock01/1x9dvsconf_all_sum_asedock_SetsApr07m26:45:05 2007



糖鎖プロセッ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

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

研究要旨

現在、エイズが慢性感染症になりつつあるとはいえ、その制圧は緊急かつ重要な問題となっている。薬剤耐性を有するエイズの出現など依然としてエイズは人類の脅威となっている事に変わりはない。しかし、エイズを始めとするウイルス感染症に対する有効な薬剤の開発は、細菌感染症の抗生物質に比べ遅れている。従って、ウイルス感染症に対する根本的な治療薬の開発およびエイズを含むウイルス感染症への迅速な対応の為、ウイルス感染機序に基づくスピーディーな抗ウイルス薬の探索・研究・開発が早急に必要となっている。

エイズなどのウイルスの感染・増殖に必須である *N*-結合型糖鎖プロセッシング酵素を分子標的とし、糖鎖プロセッシング酵素阻害剤の論理的探索 (*in silico* スクリーニング) およびドッキングモデルの構築を行う事を行い、抗ウイルス薬のリード化合物を効率的に探索し、得られたリード化合物の構造最適化を行い、細胞レベルで抗ウイルス活性を有する真のリード化合物を得る事を本研究の目的とする。本年度は、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した。

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。また、N-結合型糖鎖プロセシング酵素阻害剤は、N-結合型糖鎖の構築を阻害する事によりタンパク質のフォールディングや細胞内輸送を混乱させ¹⁾、様々なウイルス（インフルエンザ、B 型・C 型肝炎ウイルス、エイズウイルス、SARS ウイルス等）に抗ウイルス活性を示す事が数多く報告されている²⁾。このように糖鎖プロセシング酵素は「薬物の分子標的となりうる “Druggable Target”」として非常に有力である。¹⁾ *Mutat. Res.*, **569**, 29, 2005, ²⁾ *J. Virol.*, **80**, 2326, 2006, *Chem. Biochem.*, **7**, 165, 2006, *Mini. Rev. Med. Chem.*, **2**, 163, 2002。具体例として N-結合型糖鎖プロセシング酵素を分子標的とした薬剤であ

る、ブチルデオキシノジリマイシンやブタノイルカスタノスペルミンは HIV や C 型肝炎に有効であり、その開発は Phase II まで進行している。このように糖鎖プロセシング酵素を分子標的とした創薬が有効である事は明らかであるが、これら酵素の阻害剤の大部分がアザ糖誘導体であり、創薬展開の為には新規骨格と異なる作用を有する新しい薬剤の探索と開発が必要とされている。

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、2005 年~2006 年に立体構造が解析されたマンノシダーゼ (PDB: 1X9D) およびグルコシダーゼ (PDB: 2G3M) を分子標的として、市販化合物のライブラリ（約 100 万化合物ライブラリを入手済）に対して、*in silico* スクリーニングを行うための、酵素の解析とデータベースの準備を行う。

（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

2005 年に立体構造が解析されたマンノシダーゼ (PDB: 1X9D) の詳細な立体構造解析を行った。本研究における *in silico* 研究分野については、Chemical Computing Group 社製ソフトウェア MOE (Molecular Operating Environment) を主たる計算化学環境として使用した。

さらに、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・網羅的探索を行うために、約 100 万化合物の配座解析情報の準備を行った。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が得られると考えた。

D. 考察

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る事により、研究全体として、効率的なスクリーニングが可能にたつたと考えている。

また、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が得られた事から、ファーマコフォアの設定に大きな問題がなかった事を示す事ができたと考えている。

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。この様な現状から、IT 技術の進歩を取り入れ、研究の向上を達成して

いきたい。

E. 結論

本研究は長足の進歩を遂げるコンピュータの CPU パワーから受ける恩恵を、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的に得る糖鎖プロセッシング酵素の立体構造の解析とライブラリの構築をほぼ終了した。得られたファーマコフォアとデータベースからの *in silico* スクリーニングにより（総括研究報告を参照）、これまでの阻害剤とは異なる構造を有した阻害剤が得られている事から、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, Yosuke Demizu, Kosuke Anan, Mitsunobu Doi, Masataka Tanaka, Hiroshi 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レセプターの非セコ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（アクティシティ浜松）、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 , 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

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
本年度は該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wataru Hakamata, Masaaki Kurihara.	New development of the field of glycosidase inhibitor (Review).	<i>Current Topics in Medicinal Chemistry</i>			in press
Kadokura Kazunari, Rokutani Akiko, Yamamoto Mahiro, Ikegami Takanori, Sugita Haruo, Itoi Siro, Hakamata Wataru, Oku Tadatake, Nishio Toshiyuki.	Purification and characterization of <i>Vibrio parahaemolyticus</i> extracellular chitinase and chitin oligosaccharide deacetylase involved in the production of heterodisaccharide from chitin.	<i>Applied Microbiology and Biotechnology.</i>			in press
Kazunari Kadokura, Yusuke Sakamoto, Kaori Saito, Takanori Ikegami, Takako Hirano, Wataru Hakamata, Tadatake Oku, Toshiyuki Nishio	Production of a recombinant chitin oligosaccharide deacetylase from <i>Vibrio parahaemolyticus</i> in the culture medium of <i>Escherichia coli</i> cells.	<i>Biotechnology Letters</i>			in press
Masaaki Kurihara, Wataru Hakamata, Yukiko Sato, Haruhiro Okuda,	Computational study on helical structures of oligopeptides containing chiral cyclic α -amino acids.	<i>Peptide Science</i>			in press

Yousuke Demizu, Kosuke Anan, Mitsunobu Doi, Masataka Tanaka, Hhiroshi Suemune.					
Y. Demizu, M. Tanaka, M. Nagano, M. Kurihara, M. Doi, T. Maruyama, H. Suemune	Controlling 3_{10} -Helix and α -Helix of Short Peptides in the Solid State	Chem. Pharm. Bull			in press
Toru Sugiyama, Yasutada Imamura, Wataru Hakamata, Masaaki Kurihara, Atsushi Kittaka.	Sequence-specific recognition of double-stranded DNA by cooperatives strand invasion.	<i>Nucleic Acids Symp. Ser.</i>	50	157-158	2006
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.	<i>Peptide Science</i>	42	371-372	2006
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.	<i>Journal of Applied Glycoscience</i>	53	255-260	2006
Wataru Hakamata, Makoto Muroi, Toshiyuki Nishio, Tadatake Oku, Akira Takatsuki, Hiroyuki Osada, Kiyoshi Fukuhara, Haruhiro Okuda, Masaaki	<i>N</i> -Linked oligosaccharide processing enzymes as molecular targets for drug discovery.	<i>Journal of Applied Glycoscience</i>	53	149-154	2006

Kurihara					
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.	<i>Journal of American Chemical Society</i> , 128,	128	6524-6525	2006
Y. Suhara, M. Kurihara, A. Kittaka, M. Ichikawa, Y. Ichikawa	Efficient Synthesis of Carbopeptoid Oligomers and their Conformational Studies.	Tetrahedron	62	8207-8217	2006
T. Fujishima, R. Tsutsumi, Y. Negishi, S. Fujii, H. Takayama, A. Kittaka, M. Kurihara	Methyl-introduced A-ring Analogues of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D ₃ : Synthesis and Biological Evaluation	Anticancer Res.,	26	2633-2636	2006
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
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

研究成果の刊行物・別刷

- 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, 347-348 (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).