

200932039B

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

課題番号 H19-エイズ-若手-003

多剤耐性 HIV における将来的な変異・構造予測
と新規抗 HIV 薬開発

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 川下 理日人

大阪大学大学院薬学研究科・助教

平成22年5月

厚生労働科学研究費補助金

エイズ対策研究事業

課題番号 H19-エイズ-若手-003

多剤耐性 HIV における将来的な変異・構造予測
と新規抗 HIV 薬開発

平成19年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 川下 理日人

大阪大学大学院薬学研究科・助教

平成22年5月

目次

I. 総合研究報告

- 多剤耐性 HIV における将来的な変異・構造予測と新規抗 HIV 薬開発……………1
研究代表者 川下 理日人（大阪大学大学院薬学研究科 微生物動態学分野）

II. 研究成果の刊行物・一覧……………14

III. 研究成果の刊行物・別刷（抜粋）……………20

厚生労働科学研究費補助金（エイズ対策研究事業）

（総合）研究報告書

研究課題：多剤耐性 HIV における将来的な変異・構造予測と新規抗 HIV 薬開発

課題番号：H19-エイズ-若手-003

研究代表者：川下 理日人（大阪大学大学院 薬学研究科 微生物動態学分野 助教）

<研究要旨>

HIV 感染症は種々の抗 HIV 薬の開発やカクテル療法（HAART）の確立により、先進諸国においては慢性疾患へと変化している。しかしながら、HIV は変異速度がきわめて速く、阻害剤耐性株の生じやすいウイルスであり、現実として多剤耐性ウイルスも出現している。それゆえ、既存のカクテル療法に限界が生じるのは時間の問題である。

そのような状況に対処すべく、既存の抗 HIV 薬の改変や新しい作用機序を有する抗 HIV 薬の開発が急務となっている。これらは既存のカクテル療法と組み合わせることにより、さらに大きな効果を上げるものと期待されている。しかし、それら新しい作用機序を有する抗 HIV 薬においても、耐性ウイルスが既に報告されており、これらに対して何らかの対策を取る必要が生じている。

そこで、もしこれらの耐性変異が生じる位置、およびそれらの構造変化を前もって予測することができれば、耐性ウイルスが生じた際にも速やかに対処できると思われる。そこで、もしこれらの耐性変異が生じる位置およびそれらの構造変化を前もって予測することができれば、耐性ウイルスが生じた際にも速やかに対処できると思われる。よって、本研究ではそのような背景下、理論面と実験面から研究を行い、主に以下の成果を得た。これらの情報は引き続き解析を続け、情報を蓄積することにより、新規阻害剤開発や薬剤耐性予測へと寄与し、今後のエイズ治療への貢献できるのではないかと考えている。

- 1) 配列解析による変異傾向の解析
- 2) 構造活性相関を利用した薬剤耐性予測
- 3) 新規膜融合阻害剤の開発研究
- 4) タイにおけるウイルスサンプルの解析
- 5) 新規標的に対する阻害剤のスクリーニング

研究分担者（4名）

- ・岡本晃典（大阪大学大学院 薬学研究科 微生物動態学分野 助教）（平成 19～21 年度）
- ・中村昇太（大阪大学微生物病研究所 タイ感染症共同研究センター 特任助教）（平成 19～20 年度）

- ・後藤直久（大阪大学微生物病研究所附属遺伝情報実験センター ゲノム情報解析分野 助教）（平成 19～20 年度）
- ・U. Chandimal de Silva（大阪大学微生物病研究所 タイ感染症共同研究センター 特任研究員）（平成 19～20 年度）

A. 研究目的

HIV は変異速度がさわめて速く、阻害剤耐性株の生じやすいウイルスであるため、多剤耐性ウイルスが出現しており、既存の HAART に限界が生ずるのは時間の問題である。

そのような状況に対処すべく、既存の抗 HIV 薬の改変や新しい作用機序を有する抗 HIV 薬の開発が急務となっている。しかし、それらに対しても耐性ウイルスが既に報告されており、さらなる対策が必要となる。

そこで、これらの耐性変異が生じる位置・構造変化を前もって予測することができれば、耐性ウイルス出現時にも速やかに新規阻害剤を設計することが可能となる。また、その耐性を計算科学的に速やかに評価することにより、HAART における薬剤選択にも有用となる。

そのような背景下、本研究では以下の項目に沿って研究を行った。

- 1) 網羅的配列解析による変異傾向の調査
- 2) 構造活性相関を利用した薬剤耐性予測研究
- 3) 新規膜融合阻害剤の開発研究
- 4) タイで流行する CRF01_AE に着目したドッキングおよびサンプル解析
- 5) 新規標的に対するスクリーニング

B. 研究方法

ここでは、各研究分野に関して、簡単に記述する。詳細に関しては、各年度の総括・分担研究報告書を参考のこと。

1) 網羅的配列解析による変異傾向の調査 (川下、岡本、後藤)

Los Alamos の HIV データベースより、8 カ国・地域に関する AE 型および B 型の HIV-1 プロテアーゼの核酸配列約 18,000 を入手した。次いでアミノ酸配列への翻訳、アラインメントを行い、各カテゴリにおいて最も出現頻度の高い配列を平均配列と決定した。次にこのうち、日本とタイ由来の

CRF01_AE プロテアーゼ株に着目して系統樹を作成し、この系統樹上に Stanford University による HIV Drug Resistance Database 中の HIVdb program から得られた薬剤耐性データを対応した。また、アラインメントを行ったデータセットを用いて MP 系統樹を作成し、宮田・安永らの方法 (sqdif) により K_s/K_a を求め、 $K_s/K_a > 1$ の組み合わせを抽出した。さらに、正の選択の有無を、MEGA の codon-based z-test で検定し、どちらの手法でも正の選択が起こっているとされるものがあるか確認した。

一方、ここで得られた距離マトリックスを用い多次元尺度構成法 (MDS) により三次元空間へのプロットも行った。こちらも同様に、HIVdb program から得られたデータを対応させた。なお、以上の計算には、MEGA、MAFFT、R などのソフトウェアを用いた。(川下、岡本、後藤)

2) 構造活性相関を利用した薬剤耐性予測研究 (川下、岡本)

結晶構造 (PDB ID: 1HVC) をテンプレートとし、MOE を用いてこれら平均配列のホモロジーモデリングを行い、サブタイプ AE と B の二つグループに分けて各グループ間の平均配列の差を構造面から比較検討した。これらの構造に対し、MOE DOCK 及び FlexSIS を用いて、9 種のプロテアーゼ阻害剤とのドッキングスタディを行い、それらの結果と実際の薬剤耐性に関する実験結果との比較を行った。(川下)

また、10 種の CRF01_AE プロテアーゼにおける実験データと、9 種の FDA 認可阻害剤における構造記述子 (構造の特性を表す) を用いて QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship) 式 (構造と活性の相関を表す) を構築した。

なお、これらの実験データは研究協力者の亀岡正典特任准教授より入手し、QSAR 式の計算には MOE を用いた。(岡本)

3) 新規膜融合阻害剤の開発研究 (川下、中村)

HIV データベースから AE 型 (236 個)、B 型 (2325 個)、AG 型 (83 個) 全ての HIV-1 gp41 アミノ酸配列計約 2,600 を入手し、その中より C-HR 部分の 34 残基を抽出した。なお、抽出時に

同じ配列となった場合はこの際に消去した。次に、MOEを用いて、これらの配列全てに対しホモロジーモデリングを行った。構造最適化後、各モデルの全エネルギーを計算することにより、それらの安定性を見積り、安定性が高い配列の情報を元に、各残基を変異させてより安定性の高い配列を設計した。以前の研究で、計算化学的手法による相互作用エネルギーと実験的な膜融合阻害活性にはある程度の相関が認められることを報告しており(論文投稿中)、これと組み合わせて得られた情報をもとに、データベースから得られた配列5種、独自に設計した配列5種の計10種を実際に合成し、活性測定を行った。(川下)

続いて、活性向上およびT-20耐性ウイルスへの適用を目指し、コンピュータによる知見に基づき、いくつかの領域を改変したペプチドをさらに10種設計・合成した。これらと対照ペプチドT-20を用いて、8種のCRF01_AE、B、C型ウイルスおよびT20耐性ウイルス(B型)に対し、実験的な評価を行った。なお、本実験は研究協力者の亀岡正典特任准教授が行ったものである。(川下)

一方、N36-SC34EKの円二色性スペクトル測定を行うことでその安定性を見積もり、C34とSC34EKの安定性を比較した。さらに、N36-SC34EK複合体のX線結晶構造解析を行い、結晶化スクリーニングの結果、リザーバー条件が100 mM 酢酸ナトリウム緩衝液(pH 4.0)、200 mM 硫酸アンモニウム、14% PEG2000、4°Cの条件下でハンギングドロップ蒸気拡散法により六角柱型の結晶が得られた。クライオ条件の探索の結果、35% キシリトールのリザーバーへの添加条件へ、段階的に条件変更することによってクライオ条件下で安定に結晶が保持できた。回折強度測定をSPRING-8 BL38B1で行い、最高到達分解能2.1 Åの回折データを得た。位相決定は野生型構造を用いた分子置換法により行い、最終的にR/Rfree値0.213/0.238まで構造精密化を行った。(中村)

4) タイで流行するCRF01_AEに着目したドッキングおよびサンプル解析(中村、Chandi)

1. 臨床サンプルのシーケンシング及び配列解析

タイ王国ランパン県、プーケット県とトラン県

の病院から81検体の血液サンプルとそれぞれの患者によるアンケートを入手した。次に、患者血液からPMBCを分離して健康な人のPBMCと培養し、一部のサンプルからウイルスを分離させ、これをMT-4細胞に感染した。続いて、env V3遺伝子配列を基に設計されたHIVサブタイプB、サブタイプB(タイ型)、サブタイプC、CRF01_AEのペプチドを使い、各サンプルのそれぞれのサブタイプに対する抗体の存在度をELISA法により検査した。そして、PBMC・MT-4培養から分離できたウイルスと、元のウイルスの逆転写酵素及びgp160遺伝子を読み取り、解析を行った。(中村、Chandi)

2. ホモロジーモデリングとドッキングシミュレーションによる薬剤結合評価

タイ北部のLampang県のLampang hospitalの協力を得て、コホート研究のHIV陽性患者のうち、プロテアーゼ阻害剤を長期間服用している候補者の中から2サンプルを選択した。これらのサンプルは5年間逆転写酵素阻害剤(AZT, DDI)と共にプロテアーゼ阻害剤であるKaletra(Lopinavir: LPVとRitonavir: RTV)が投与されているものである。また、薬剤投与前のサンプルも提供を受けた。これらのサンプルからNested-RT-PCRによりプロテアーゼ領域をクローニングし、シーケンシングを行った結果、計22クローンの配列が得られた。(中村、Chandi)

一方、今回得られたAE型プロテアーゼのコンセンサス配列と最も相同性の高いサブタイプB型の立体構造をProtein Data Bankから取得し、その構造を基にAE型プロテアーゼのモデリングをModeller9v3により行った。モデリングされたAE型構造に対し、AutoDock4を用いて現在入手可能な9種類全てのプロテアーゼ阻害剤のドッキングシミュレーションを行った。(中村)

5) 新規標的に対するスクリーニング(川下)

MOEを用いてcyclophilin A(CypA)の結晶構造(1cwa.pdb)を読み込み、Site Finderを用いて結合部位を検出した。ここで検出された二つの結合部位(site 1および2)に対して、MOE Dockによるスクリーニングを行った。その際、化合物データベースとして、MOE leadlike database

(775,441 化合物)、Placement は Alpha Triangle、Refinement は行わず、その他の設定はデフォルトとした。ここで得られた結果から、同一化合物のトップスコアのみを抽出後、スコア順に並び替えを行った。(川下)

(倫理面への配慮)

計算化学的手法を用いた分子設計、配列解析等に関しては、ヒトの遺伝子や個人情報等の利用がないため、考慮していない。但し、研究協力者が実験を行うに際し、個人の血液サンプル等を用いる場合は、倫理委員会の規定に則ると共に、担当研究者以外にその個人情報が漏れないよう十分配慮する。

なお、タイでの血液サンプリングでは、タイ国保健省の倫理委員会の許可を得、各レベルで血液提供者の権利を守るよう努力した。

C. 研究結果

1) 網羅的配列解析による変異傾向の調査 (川下、岡本、後藤)

最初に得られた 16 個の平均配列 (B 型 8 種、AE 型 8 種) のうち、共通の配列となったものを統合したところ、計 9 つの平均配列 (B 型 5 種、AE 型 4 種) が得られた。また、系統解析の結果、薬剤耐性を有するウイルスは 3 つのクラスターに分類された。これらのクラスターでの共通配列を参照配列と比較したところ、2 つのクラスターでそのアミノ酸が異なっていることがわかった。

続いて、選択圧の抽出に関しては、Sqdif と z-test の両方で正の選択が起こっているとされたものは 180 通りあった。これらを系統樹上で詳細に確認したところ、しかしながら、これらは系統樹上で遠い位置にある組み合わせばかりであり、正の選択が起こっているといえる組み合わせは得られなかった。(川下、後藤)

一方、MDS を行った結果、取得した株は大きく分けて 2 つの領域にプロットされた。しかし、これらは薬剤耐性の強度では分かれておらず、引き続き検討が必要である。(岡本)

2) 構造活性相関を利用した薬剤耐性予測研究 (川下、岡本)

9 つの平均配列 (B 型 5 種、AE 型 4 種) に関して、ホモロジーモデリングとドッキングスタディを行った結果、nelfinavir が他のものと比べて高いスコアを示した。(川下)

また、計算した QSAR 式の相関を見たところ、10 種のうち 9 種のウイルス株に対して良好な QSAR 式が得られた。また、ダルナビルは阻害様式として二量化阻害も考えられているため、これを除外した 8 種の阻害剤を用いて同様の検討を行ったところ、全ウイルス株に対して良好な QSAR 式が得られた。(岡本)

3) 新規膜融合阻害剤の開発研究 (川下、中村)

一部の残基を変異させることにより、N-HR との相互作用エネルギーおよび C-HR 類似ペプチドの安定性が大幅に増加した。また、最初に合成した 10 種のペプチドのうち、2 種に関して、T-20 と同等以上の活性が得られた。これらのペプチドは、いずれも T20 耐性ウイルスに活性を示さなかったが、さらに改変して合成した 10 種のペプチドのうち、5 種は耐性ウイルスにも活性を示し、そのうち 3 種は耐性株感受性株サブタイプに関わらず、T-20 と同等以上の強力な活性を有することがわかった。(川下)

一方、SC34EK の安定性に関しては、C34 や SC34EK 単体でのヘリシティを CD スペクトル測定により確認した。その結果、C34 に比べ、SC34EK はヘリシティの向上が見られた。次に 6 本鎖ヘリックスバンドルの熱変性測定の結果、N36-SC34 複合体の変性中点の温度は 52.0°C であるのに対し、N36-SC34EK 複合体の温度は 69.5°C であった。これらの結果から SC34EK は C34 よりも安定な 6 本鎖ヘリックスバンドルを形成し、生理的な gp41 分子内結合よりも結合能が増加し、その結果阻害能が高いことが期待された。(中村)

また、結晶構造解析では、得られた N36-SC34EK の構造は中央に N36 の 3 本のヘリックスバンドルが形成され、それを 3 本の SC34EK が囲んだ典型的な 6 本鎖ヘリックスバンドル構造を有していた。既報の野生型 N36-C34 複合体と比較の結果、主鎖

原子の RMSD (二乗平均偏差の平方根) が 0.59 Å と非常に良い一致を示した。N36 と SC34EK 間に形成されるトリプトファンリッチドメインやロイシンジッパーなどの疎水相互作用面は完全に保存されていた。導入された EK モチーフは設計通り全て溶媒側に位置しており、この導入の結果、荷電アミノ酸が占める表面積の割合が、野生型では 35%であるのに対し、N36-SC34EK 複合体では 60%であった。これらの EK モチーフは塩橋や水素結合に見られる直接的な相互作用様式を示さなかった。分子表面全体で形成される静電相互作用の改善が N36-SC34EK 複合体の安定化に寄与したと考えられる。(中村)

4) タイで流行する CRF01_AE に着目したドッキングおよびサンプル解析 (中村、Chandi)

ウイルス 44 株からモザイク形ウイルス 1 株を検出し、これらはいずれもサブタイプ B と CRF01 のモザイクであった。また、ELISA 法を用いた結果では、複数のセロタイプが一人の患者の血液にある事例をプーケット県において多数検出できた。(Chandi)

一方、薬剤投与前後の塩基配列の比較解析の結果、薬剤投与後には 7 残基から 19 残基の多くの変異を引き起こしていた。共通する主なアミノ酸変異は M46I, I47A, I54V, V82F などであった。HIV Drug Resistance Database (Stanford University) には、これらの変異が薬剤抵抗に関わっている変異であると登録されていた。(中村)

また、ドッキングシミュレーションの結果、薬剤投与前の配列では 9 種の阻害剤全てのプロテアーゼへの結合反応の自由エネルギー差が負と予想された。これは薬剤がプロテアーゼに結合でき阻害活性があることを示している。投与後のサンプルのシミュレーションにおいては、投与していた LPV や RTV がプロテアーゼと結合できないことが予想された。さらに、ATV, IDV, SQV に対しても変異後のプロテアーゼは抵抗性がある可能性が示唆された。ここで、どの変異が抵抗性に寄与しているか調べたところ、活性部位付近の V82F の変異によるフェニルアラニンの嵩高い側鎖が薬剤との立体障害を引き起こし、投与前の結合状態に

見られた最安定コンフォメーションが投与後のプロテアーゼでは取れなくなっていたことが主な原因であると考えられた。(中村)

5) 新規標的に対するスクリーニング (川下)

MOE Dock の S score を用いて結果を解析したところ、Site 1 では -19 以下が 1 個、以下 -18 以下が 8 個、-17 以下が 42 個、-16 以下が 144 個であった。同様に site 2 では -19 以下が 1 個、以下 -18 以下が 4 個、-17 以下が 8 個、-16 以下が 65 個であった。ここで得られたフラグメントと CypA との結合状態を確認したところ、スコアの良いものに関しては両者とも標的蛋白質中の結合部位を埋めるような構造が得られた。(川下)

D. 考察

1) 網羅的配列解析による変異傾向の調査 (川下、岡本、後藤)

9 つの平均配列のうち、4 つの CRF01_AE に特徴的なアミノ酸は V13、D35、I36、K41、K69、M89 であった。また、特徴的なアミノ酸として、日本 CRF01_AE 特有の F10、I20、タイ CRF01_AE 特有の L63、中国サブタイプ B 特有の D35、V72、I77、L93、ドイツサブタイプ B 特有の I10、V71、M90 などが見られた。これらのうちいくつかは、HIV resistance database に登録済みの耐性変異として報告されているものもあり、耐性変異を獲得していった進化傾向把握の鍵となると考えられる。これらの情報から、もしサブタイプ AE を標的とした阻害剤開発を行う場合、それらに特徴的であり、かつ耐性変異となる E35D、M36I などに注意して評価系を構築する必要があるだろう。

系統樹解析では、大きく 3 つのクラスターが形成できたが、現在使用している薬剤耐性データは予測値であるため、近年生じた新しい薬剤耐性データを用いてこの系統樹に当てはめることにより、より精度の高い薬剤耐性予測に利用できるのではないかと考える。また、このクラスターを遡って、系統の分岐点を調査することにより、どのような進化を経れば耐性変異が生じるかを判明できると考えている。

MDSでプロットされた株のうち、B型リファレンス配列およびCRF01_AE 9株の合計10株からなるクラスターは、系統樹上でも他の株と離れた位置に分類されているが、MDSの結果の方がよりはっきりと離れている。両者の解析結果から、CRF01_AEの中でもこれら9株とそれ以外の株では変異傾向が異なることが考えられる。

2) 構造活性相関を利用した薬剤耐性予測研究 (川下、岡本)

現在、平均配列に対するスコアリングは終了したが、これだけでは耐性変異の有無を判別することは不可能である。そこで、今後は耐性変異を有する配列を用いて同様の検討を行い、平均配列との差を取ることで薬剤耐性の有無に関する評価を行う予定である。しかしながら、MOE Dockによるスコアリングでは、ネルフィナビルが過大評価される傾向にあり、他のドッキングソフトによる検討、および補正なども合わせて行ってきたい。

また、QSAR式における有効な記述子を精査したところ、Q_VSA_PPOS (分子表面の正の極性を表す) が活性と正の相関を示すことがわかった。このことはHIVプロテアーゼの活性部位が負電荷を持つアスパラギン酸を中心として構成されていることから妥当である。他にも水との親和性や分子の形状に関わる記述子が有効とされており、これらも活性に関わる要因であると考えられる。

3) 新規膜融合阻害剤の開発研究 (川下、中村)

エネルギーの安定性が高い配列に関しては、変異を導入することによりC-HR類似ペプチドの α -ヘリックスがより固定され、N-HRとも新たな相互作用を生むため、相互作用エネルギーおよびペプチドの安定性ともに増大したものと考えられる。

また、2度目に設計したペプチドでは、内部に存在する親水性残基から疎水性残基へ、かつ元の残基と大きさの類似した残基へと変異することで疎水性相互作用が増強されたために、活性が向上したものと考えられる。なお、前回設計したペプチドでは溶解性に問題があったが、今回は溶媒接触面に親水性の残基を配置したため、溶解性も向上した。

一方、SC34EKの活性測定から、T-20の抗HIV活性と比べSC34EKの活性が強いことが明らかになった。また現在臨床で問題となっている主なT-20耐性ウイルスにも抗HIV活性を維持していた。これらはこの研究で明らかにしたSC34EKの物性と構造が、ウイルスと細胞を用いたin vivoの系でも反映され、その安定な複合体形成能が阻害効果を増強していると考えられる。そのためSC34EKはT-20耐性ウイルスに効果を示すだけでなく、基本になったC34耐性ウイルスに対してもその強い活性を有していた。しかし、gp41のアミノ酸配列が大きく異なるHIV-2に対する活性はT-20と同様に低下していた。これらのことから、SC34EKは非特異的にgp41に結合し阻害効果を示すのではなく、その高い特異性を維持していることから、臨床応用においても副作用を起こしにくいと考えられる。また、EKモチーフの導入により水溶性が上昇していることから吸収性が増加すると考えられ、現在問題となっている投与部位の激しい炎症反応の低減にもつながる可能性がある。

4) タイで流行するCRF01_AEに着目したドッキングおよびサンプル解析 (中村、Chandi)

我々の培養・感染実験によるクアシスビシーズ検出方法は、感染率が低い(2/44)のは大きな欠点だったが、検出率(1/2)は高かったと言える。そこで、次の重要な課題として、これらの感染率を上げる必要がある。また、ELISAでは複数のセロタイプが一人の患者中に検出したことから、複数のサブタイプ及びそれらからなるモザイク型ウイルスの存在の可能性が高くなった。今後、細胞培養・PCR法などで徹底的に調べることとなった。

一方、AE型プロテアーゼの阻害剤に対する抵抗性は他のサブタイプでも報告された主要な抵抗変異を同様に獲得していた。ドッキングシミュレーションからもAE型プロテアーゼの薬剤抵抗性が予想でき、用いた阻害剤以外の3種の阻害剤に対しても同時に抵抗性を獲得している可能性を示した。それ以外の阻害剤では、特にAPV、NFV、TPVの3種は投与後の構造においても安定なコンフォメーションを取っており、これらの薬剤はまだ有効であるかもしれない。

5) 新規標的に対するスクリーニング (川下)

先の結果より、S score はより結合部位の小さい site 1 で高いスコアを示す傾向がある。これは、フラグメントが各々小さいものであるために、より小さい site 1 で良好なスコアを示したのではないかと考えられる。なお、この結果はトップスコアのみを検証であり、その他のスコアも検証することでより強い親和性を示すフラグメントを選別することが可能であろう。

E. 結論

今回我々は、配列解析、ホモロジーモデリング、ドッキングスタディなど、計算機を用いた手法を利用して、プロテアーゼおよび膜融合阻害剤に関する情報を得、一部では阻害剤開発に直結するペプチドの設計を行った。今後、これまでの検討結果を活用して、薬剤耐性を有するウイルスの情報提供、薬剤耐性を有するウイルスに対抗できる阻害剤の開発や進化傾向を予測するプログラム開発を行い、今後もエイズ治療対策への貢献を行っていききたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

<欧文>

- 1) Hidaka, S., Yamasaki, H., Ohmayu, Y., Matsuura, A., Okamoto, K., Kawashita, N., Takagi, T.
Nonlinear classification of drug-induced arrhythmogenic activity by unsupervised classification method.
J. Toxicol. Sci., in press.
- 2) Kanbayashi, Y., Nomura, K., **Okamoto, K.**, Matsumoto, Y., Horiike, S., Takagi, T., Taniwaki, M.
Statistical examination to determine whether only 48-hr value for serum concentration during high dose

methotrexate therapy is a predictor for clinical adverse events using ordered logistic regression analysis.

Ann. Hematol., in press.

- 3) Yamashita, A., Kawashita, N., Kubota-Koketsu, R., Inoue, Y., Watanabe, Y., Ibrahim, M. S., Ideno, S., Yunoki, M., Okuno, Y., Takagi, T., Yasunaga, T., Ikuta, K.

Highly conserved sequences for human neutralization epitope on hemagglutinin of influenza A viruses H3N2, H1N1 and H5N1: Implication for human monoclonal antibody recognition

Biochem. Biophys. Res. Commun., **393**, 614–618, (2010)

- 4) Hidaka, S., Shiraishi, H., Ohmayu, Y., Yamasaki, H., Okamoto, K., Kawashita, N., Yasunaga, T., Takagi, T.

Ecotoxicity Prediction Using 3D Descriptors

J. Comput. Aided Chem., **11**, 11–18, (2010).

- 5) Sakudo, A., Xue, G., Kawashita, N., Ano, Y., Takagi, T., Shintani, H., Tanaka, Y., Onodera, T., Ikuta, K.

Structure of the prion protein and its gene: an analysis using bioinformatics and computer simulation.

Curr. Protein Pept. Sci., **11**, 166–179, (2010).

- 6) Shirakuni, Y., Okamoto, K., Kawashita, N., Yasunaga, T., Takagi, T.

Signal Detection of Drug Complications Applying Association Rule Learning for Stevens-Johnson Syndrome.

J. Comput. Aided Chem., **10**, 118–127 (2009).

- 7) Sakudo A., Baba K., Tsukamoto M., Sugimoto A., Okada T., Kobayashi T., Kawashita N., Takagi T., Ikuta K. Anionic polymer, poly(methyl vinyl ether–maleic anhydride)-coated beads-based capture of human influenza A and B virus.

Bioorg. Med. Chem., **17**, 752–757, (2009).

- 8) Takeuchi, M., Okamoto, K., Takagi, T., Ishii, H.
Ethnic difference in patients with type 2 diabetes mellitus in inter-East Asian populations: A

- systematic review and meta-analysis focusing on gene polymorphism.
J. Diabetes, **1**, 255–262, (2009).
- 9) Hiromatsu K., Takahara J., Nishihara T., Okamoto K., Yasunaga T., Ohmayu Y., Takagi T., Nakazono K. Prediction for Biodegradability of Chemicals by Kernel Partial Least Squares.
J. Comput. Aided Chem., **10**, 1–9, (2009).
- 10) Kanbayashi, Y., Okamoto, K., Ogaru, T., Hosokawa, T., Takagi, T.
Statistical validation of the relationships of cancer pain relief with various factors using ordered logistic regression analysis.
Clinical J. Pain, **25**, 65–72, (2009).
- 11) Kanbayashi, Y., Nomura, K., Fujimoto, Y., Yamashita, M., Ohshiro, M., Okamoto, K., Matsumoto, Y., Horiike, S., Takagi, T., Ishida, Y., Taniwaki, M.
Risk Factors for Infection in Haematology Patients Treated with Rituximab.
Eur. J. Haematology, **82**, 26–30, (2009).
- 12) Okada N., Iida T., Park K.-S., Goto N., Yasunaga T., Hiyoshi H., Matsuda S., Kodama T., Honda T.
Identification and characterization of a novel type III secretion system in trh-positive *Vibrio parahaemolyticus* strain TH3996 reveal genetic lineage and diversity of pathogenic machinery beyond the species level.
Infect. Immun., **77**, 904–913, (2009).
- 13) Nakamura S., Yang C.-S., Sakon N., Ueda M., Tougan T., Yamashita A., Goto N., Takahashi K., Yasunaga T., Ikuta K., Mizutani T., Okamoto Y., Tagami M., Morita R., Maeda N., Kawai J., Hayashizaki Y., Nagai Y., Horii T., Iida T., Nakaya T.
Direct Metagenomic Detection of Viral Pathogens in Nasal and Fecal Specimens using an Unbiased High-throughput Sequencing Approach
PLoS ONE, **4**, e4219, (2009).
- 14) Nishikawa, H., Nakamura, S., Kodama, E., Ito, S., Kajiwaru, K., Izumi, K., Sakagami, Y., Oishi, S., Ohkubo, T., Kobayashi, Y., Otaka, A., Fujii, N., and Matsuoka, M.
Electrostatically constrained alpha-helical peptide inhibits replication of HIV-1 resistant to enfuvirtide,
Int. J. Biochem. Cell. Biol., **41**, 891-899, (2009).
- 15) Utachee, P.; Jinnopat, P.; Isarangkura-Na-Ayuthaya, P.; de Silva, U.C.; Nakamura, S.; Siripanyaphinyo, U.; Wichukchinda, N.; Tokunaga, K.; Yasunaga, T.; Sawanpanyalert, P.; Ikuta, K.; Auwanit, W.; Kameoka, M.
Phenotypic studies on recombinant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) containing CRF01_AE env gene derived from HIV-1-infected patient, residing in central Thailand.
Microbes Infect, **11** (3), 334-343, (2009)
- 16) Du, A.; Daidoji, T.; Koma, T.; Ibrahim, M.S.; Nakamura, S.; de Silva, U.C.; Ueda, M.; Yang, C.; Yasunaga, T.; Ikuta, K.; Nakaya, T.
Detection of circulating Asian H5N1 viruses by a newly established monoclonal antibody.
Biochem Biophys Res Commun, **378** (2), 197-202, (2009).
- 17) Ohgaru T., Shimizu R., Okamoto K., Kawashita N., Kawase M., Shirakuni Y., Nishikiori R., Takagi T. Enhancement of Ordinal CoMFA by Ridge Logistic Partial Least Squares.
J. Chem. Inf. Model., **48**, 910–917, (2008).
- 18) Nishikiori R., Makino Y., Ochi Y., Yamashita N., Okamoto K., Kawashita N., Takahara J.-i., Yasunaga T., Takagi T., Kawase M.
Development of Fingerprint Verification Type Self-Organized Map Applied to Profiling Seized Methamphetamine.
J. Comput. Aided Chem., **9**, 30–36, (2008).
- 19) Nishikiori R., Yamaguchi M., Takano K., Enatsu T., Tani M., U. Chandimal de Silva, Kawashita N., Takagi T., Morimoto S., Hangyo M., Kawase M.
Application of Partial Least Square on Quantitative

- Analysis of L-, D-, and DL-Tartaric Acid by Terahertz Absorption Spectra.
Chem. Pharm. Bull., **56**, 305–307, (2008).
- 20) Takeuchi, M., Okamoto, K., Takagi, T., Ishii, H.
Ethnic difference in inter-East Asian subjects with normal glucose tolerance and impaired glucose regulation: A systematic review and meta-analysis focusing on fasting serum insulin.
Diabetes Res. Clinical Practice, **82**, 383–390, (2008).
- 21) Takeuchi, M., Okamoto, K., Takagi, T., Ishii, H.
Ethnic difference in patients with type 2 diabetes mellitus in inter-East Asian populations: A systematic review and meta-analysis focusing on fasting serum insulin.
Diabetes Res. Clinical Practice, **81**, 370–376, (2008).
- 22) Kanbayashi, Y., Nomura, K., Fujimoto, Y., Shimura, K., Shimizu, D., Okamoto, K., Matsumoto, Y., Horiike, S., Shimazaki, C., Takagi, T., Taniwaki, M.
Population Pharmacokinetics of Itraconazole Solution Used as Prophylaxis for Febrile Neutropaenia.
Int. J. Antimicrobial Agents, **31**, 452–457, (2008).
- 23) Ohgaru, T., Shimizu, R., Okamoto, K., Kawase, M., Shirakuni, Y., Nishikiori, R., Takagi, T.
Ordinal Classification Using Comparative Molecular Field Analysis.,
J. Chem. Inf. Model., **48**, 207–212, (2008).
- 24) Hakamada, S., Sonoyama, T., Ichiki, S., Nakamura, S., Uchiyama, S., Kobayashi, Y., Sambongi, Y.
Stabilization mechanism of cytochrome c552 from a moderately thermophilic bacterium, *Hydrogenophilus thermoluteolus*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **72**, 2103–2109, (2008).
- 25) Li, S. M., Li, G. M., Nakamura, S., Ikuta, K., Nakaya, T.
Reduced incorporation of SARS-CoV spike protein into viral particles due to amino acid substitutions within the receptor binding domain,
Jpn J Infect Dis, **61**, 123–127, (2008).
- 26) Matsumoto, S., Yoshida, T., Murata, H., Harada, S., Fujita, N., Nakamura, S., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Yonekura, H., Yamamoto, H., Ohkubo, T., Kobayashi, Y.
Solution Structure of the Variable-Type Domain of the Receptor for Advanced Glycation End Products: New Insight into AGE-RAGE Interaction.
Biochemistry, **47**, 12299–12311, (2008).
- 27) Nakamura, S., Maeda, N., Miron, I. M., Yoh, M., Izutsu, K., Kataoka, C., Honda, T., Yasunaga, T., Nakaya, T., Kawai, J., Hayashizaki, Y., Horii, T., and Iida, T.
Metagenomic diagnosis of bacterial infections,
Emerg. Infect. Dis., **14**, 1784–1786, (2008).
- 28) Yamashita A., Goto N., Nishiguchi S., Shimada K., Yamanishi H., Yasunaga T.
Computational search for over-represented 8-mers within the 5'-regulatory regions of 634 mouse testis-specific genes.
Gene, **427**, 93–98, (2008).
- 29) Wu, X.; Iguchi, T.; Itoh, N.; Okamoto, K.; Takagi, T.; Tanaka, K.; Nakanishi, T. Ascorbic Acid transported by sodium-dependent vitamin C transporter 2 stimulates steroidogenesis in human choriocarcinoma cells.
Endocrinology, **149**, 73–83, (2008).
- 30) Lin L., Nakano H., Nakamura S., Uchiyama S., Fujimoto S., Matsunaga S., Kobayashi Y., Ohkubo T., and Fukui K., Crystal Structure of *Pyrococcus horikoshii* PPC Protein at 1.60 Å Resolution.
Proteins, **67**, 505–507, (2007).
- 31) Takahashi R., Nakamura S., Yoshida T., Kobayashi Y., and Ohkubo T., Crystallization of human nicotinamide phosphoribosyltransferase.
Acta Crystallogr. F **63**, 375–377, (2007).
- 32) Ogawa K., Sonoyama T., Takeda T., Ichiki S., Nakamura S., Kobayashi Y., Uchiyama S., Nakasone K., Takayama S., Mita H., Yamamoto Y., and

Sambongi Y., Roles of Shortly Connecting Disulfide Bond in the Protein Stability and Redox Function of *Shewanella violacea* Cytochrome *c*₅, *Extremophiles*, **6**, 797–807, (2007).

33) Goto, N.; Kurokawa, K.; Yasunaga T.

Analysis of invariant sequences in 266 complete genomes

Gene, **401**, 172–180, (2007).

34) Lapp, H.; Bala, S.; Balhoff, J. P.; Bouck, A.; Goto, N.; Holder, M.; Holland, R.; Holloway, A.; Katayama, T.; Lewis, P. O.; Mackey, A. J.; Osborne, B. I.; Piel, W. H.; Kosakovsky Pond, S. L.; Poon, A. F. Y.; Qiu, W.-G.; Stajich, J. E.; Stoltzfus, A.; Thierer, T.; Vilella, A. J.; Vos, R. A.; Zmasek, C. M.; Zwickl, D. J.; Vision, T. J.

The 2006 NESCent Phyloinformatics Hackathon: a field report,

Evolutionary Bioinformatics, **3**, 357-366, (2007).

35) Nishikiori, R.; Yamaguchi, M.; Takano, K.; Enatsu, T.; Tani, M.; de Silva, U. C.; Kawashita, N.; Takagi, T.; Morimoto, S.; Hangyo, M.; Kawase, M. Application of partial least square on quantitative analysis of L-, D-, and DL-tartaric acid by terahertz absorption spectra, *Chem. Pharm. Bull.*, **56**, 305–307, (2007).

<和文>

1) 岡本晃典, 山口進康, 馬場貴志, 高木達也, 那須正夫, 細菌数測定法における誤差分布の推定, *医薬品研究*, **40**, 1–8, (2009).

2) 川下理日人

目指せ! 第2世代のHIVインテグラーゼ阻害剤
ファルマシア, **44**, 1216–1217, (2008).

2. 学会発表

<国際学会>

1) Shirakuni Y., Uejima E., Takahara J., Okamoto K., Kawashita N., Yasunaga T., Inui S., Takagi T.

Statistical Study on Chemical Risk Factors for SJS/TEN

The 9th Annual Meeting of the International Society of Pharmacovigilance, Reims(France), 2009.10.

2) Tian Y.-S., Kawashita N., Kashiwada R., Sugimoto H., Yasunaga T., Okamoto K., Takagi T.

A QSAR Study using GA-PLS on anti-HIV-1 Small Molecules Targeting Cyclophilin A

The 6th International Conference on Partial Least Squares and Related Methods (PLS'09), Beijing (China), 2009.09.

3) Yamasaki H.; Ohgaru T.; Okamoto K.; Kawashita N.; Takahara J.; Yasunaga T.; Takagi T.

Refinement of Regression Discrimination Analysis, The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, 2008.11.

4) Matsuura A.; Hidaka S.; Okamoto K.; Kawashita N.; Kawase M.; Yasunaga T.; Takagi T.

DNA Microarray Data Analyses Using Perceptron-Type Methods, The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, 2008.11.

5) Hidaka S.; Matsuura A.; Yamasaki H.; Ohmayu Y.; Okamoto K.; Kawashita N.; Takagi T.

Nonlinear classification of drug-induced arrhythmogenic activity, The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, 2008.11.

6) Ohgaru T.; Shimizu R.; Okamoto K.; Kawashita N.; Kawase M.; Shirakuni Y.; Nishikori R.; Takagi T.

Enhancement of Ordinal CoMFA by Ridge Logistic PLS, The 8th China-Japan Joint Symposium on Drug Design and Development, Kobe, 2008.11.

7) Nakamura S., Forum of The Network of Research Centers on Infectious Diseases (2008), Oct. 2008, (Hanoi, Vietnam) Metagenomic detection of pathogens by using a next generation sequencer.

8) Matsuura A.; Hidaka S.; Ochi Y.; Okamoto K.; Kawashita N.; Nishikori R.; Kawase M.; Yasunaga

- T.; Takagi T. Extraction sites discrimination for medicinal plants using multivariate analyses, The 4th Seoul-Kyoto-Osaka Joint Symposium on Pharmaceutical Sciences for Young Scientists, Kyoto, 2008.4
- 9) Kawashita, N.; Tian, Y.-S.; Yasuda, M.; de Silva, U. C.; Kashiwada, R.; Nakamura, S.; Goto, N.; Nishikiori, R.; Okamoto, K.; Kameoka, M.; Yasunaga, T.; Kawase, M.; Ikuta, K.; Takagi, T. Computational studies of gp41 6-helix bundle: Do stabilized energy of HIV membrane fusion inhibitor C34 and interaction energy of gp41 6-helix bundle have good correlation with their inhibitory activity? 21st International Conference on Antiviral Research, Montreal (Canada), 2008.4
- 10) Kawashita, N.; Tian, Y.-S.; Yasuda, M.; de Silva, U. C.; Nakamura, S.; Okamoto, K.; Goto, N.; Nishikiori, R.; Kameoka, M.; Kawase, M.; Yasunaga, T.; Ikuta, K.; Takagi, T. Computational Studies for HIV Envelope Protein. The 2nd Thailand-Japan Joint Forum on Infectious Diseases, Bangkok, 2007.10
- 11) Nakamura S., Wichukchinda N., Kameoka M., Jinopat P., Isarangkura-na-ayuthaya P., Pathipvanich P., Yasunaga T., Ikuta K., Auwanit W. and Sawanpanyalert P., The 2nd Thailand-Japan Joint Forum on Infectious Diseases, Oct. 2007, (Bangkok) The resistance patterns of Protease inhibitor in HIV-1 CRF01_AE clinical isolates.
- <国内学会>
- 1) 神林祐子, 山崎大典, 古谷和春, 岡本晃典, 高木達也, 稲野辺厚, 倉智嘉久
抗がん剤の薬物相互作用予測に向けた薬物代謝酵素CYP3A4リガンドのファーマコフォア3D-QSAR解析
日本薬学会第130年会、岡山、2010年3月
- 2) 川下理日人, 田雨時, 杉本裕昌, 岡本晃典, 安永照雄, 高木達也
シクロフィリン A を標的としたフラグメントスクリーニングによる抗 HIV 薬の探索研究
日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3 月
- 3) 田雨時, 川下理日人, 岡本晃典, 安永照雄, 高木達也
HIV1 膜融合阻害剤としての 2-Aryl 5-(4-Oxo-3-phenethyl-2-thioxo thiazolidinylidenemethyl)furans の QSAR 解析
日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3 月
- 4) 川下理日人, 田雨時, 亀岡正典, 岡本晃典, 安永照雄, 生田和良, 高木達也
計算機による分子設計を利用した HIV 膜融合阻害剤の開発研究
第 8 回次世代を担う若手のためのフィジカル・フォーラム、岡山、2010 年 3 月
- 5) 川下理日人, 安田匡志, 田雨時, 岡本晃典, 川瀬雅也, 安永照雄, 生田和良, 高木達也
ドッキングスタディを用いた薬剤耐性評価法の開発
第8回感染症沖縄フォーラム、沖縄、2010年2月
- 6) 田雨時, 杉本裕昌, 岡本晃典, 川下理日人, 安永照雄, 高木達也
シクロフィリン A を標的とする抗 HIV 薬のスクリーニング
第 8 回感染症沖縄フォーラム、沖縄、2010 年 2 月
- 7) 杉本裕昌, 田雨時, 岡本晃典, 川下理日人, 安永照雄, 高木達也
シクロフィリン A を標的とする抗 HIV 薬の開発を指向した構造活性相関研究
第 37 回構造活性相関シンポジウム、東京、2009 年 11 月
- 8) 安田匡志, 川下理日人, 柏田理恵, 田雨時, 岡本晃典, 川瀬雅也, 安永照雄, 高木達也
ドッキングスタディを利用した抗インフルエンザ薬の新規薬剤耐性評価法
第37回構造活性相関シンポジウム、東京、2009年11月
- 9) 栗花落昇平, 山崎広之, 日高伸之介, 川下理日人, 岡本晃典, 高木達也
多変量解析による化学物質の加水分解反応予測

- 第37回構造活性相関シンポジウム、東京、2009年11月
- 10) 奥井朋子, 井上 藍, 栗花落昇平, 白國優子, 川下理日人, 岡本晃典, 高木達也
医薬品副作用データベースからの情報抽出並びに解析手法の検討
第32 回情報化学討論会、山口、2009年10月
- 11) 米倉 聡, 岡本晃典, 川下理日人, 日高伸之介, 山崎広之, 川瀬雅也, 高木達也
新規ノンパラメトリック回帰手法の応用
第 32 回情報化学討論会、山口、2009 年 10 月
- 12) 山下明史, 川下理日人, 瀨瀬律子, 井上雄嗣, 柚木幹弘, 高木達也, 安永照雄, 奥野良信, 生田和良
抗 H3N2 ヒト型単クローン中和抗体が認識するエピトープ領域の保存性
第 57 回日本ウイルス学会学術集会、東京、2009 年 10 月
- 13) 山崎 広之, 岡本 晃典, 日高 伸之介, 川下理日人, 高木 達也
改良型双対尺度法を用いた医薬学データの数量化
第12回情報論的学習理論ワークショップ (IBIS 2009)、福岡、2009年10月
- 14) 田中真奈美, 川下理日人, 高木達也, 安永照雄, 山口明人, 西野邦彦
大腸菌 RND 型薬剤排出ポンプの進化
第11回日本進化学会大会、札幌、2009年9月
- 15) 栗花落昇平、岡本晃典、尾形直紀、川下理日人、高原淳一、高木達也
化学物質の環境運命予測を目指した、光分解・加水分解反応データベースの構築
日本薬学会第 129 年会、京都、2009 年 3 月
- 16) 杉本裕昌、川下理日人、田雨時、柏田理恵、岡本晃典、亀岡正典、川瀬雅也、安永照雄、高木達也
新規 HIV プロテアーゼ阻害剤を指向した定量的構造活性相関 (QSAR)
日本薬学会第 129 年会、京都、2009 年 3 月
- 17) 安田匡志、川下理日人、柏田理恵、田雨時、岡本晃典、川瀬雅也、安永照雄、高木達也
ドッキングスタディを利用したインフルエンザノイラミニダーゼ阻害剤の薬剤耐性評価
日本薬学会第 129 年会、京都、2009 年 3 月
- 18) 井口拓馬、Ximei WU、伊藤徳夫、岡本晃典、高木達也、田中慶一、中西剛、永瀬久光
アスコルビン酸によるヒト胎盤ステロイドホルモン産生促進作用におけるビタミン C 輸送系の関与
日本薬学会第 129 年会、京都、2009 年 3 月
- 19) 田雨時, 川下理日人, 柏田理恵, 岡本晃典, 亀岡正典, 安永照雄, 生田和良, 高木 達也
HIV gp41の分子動力学計算による相互作用解析
次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム2009、大阪、2009年3月
- 20) 後藤直久
オープンソースバイオインフォマティクスライブラリ BioRuby の最近の改善点
BMB2008(第 31 回日本分子生物学会年会・第 81 回日本生化学会大会合同大会)
神戸、2008 年 12 月
- 2) 後藤直久
BioRuby バージョン 1.3.0 の紹介
第 40 回人工知能学会分子生物情報研究会 (SIG-MBI)・第 11 回オープンバイオ研究会、北陸先端科学技術大学院大学、石川、2009 年 3 月
- 21) 大眉佳大、白石寛明、岡本晃典、日高伸之介、高原淳一、川下理日人、高木達也
3 次元記述子を用いた生態毒性予測モデルの構築
第 32 回構造活性相関シンポジウム、神戸、2008 年 11 月
- 22) 石塚賀彦、大軽貴典、日高伸之介、山崎広之、高原淳一、岡本晃典、川下理日人、安永照雄、高木達也
Druglikeness を有する化合物の oral bioavailability 予測
第 32 回構造活性相関シンポジウム、神戸、2008 年 11 月
- 23) 渡辺俊輔、原田雅史、高橋由武、山下典之、伊藤世士洋、岡本晃典、高木達也
脳血流 SPECT 画像の多変量解析による診断支援
第 3 1 回情報化学討論会、東京、2008 年 11 月
- 24) 川瀬倫子、水田浩之、川下理日人、鷹岡昭夫、

- 長谷川紀昭、山田直子、生田和良
高細胞融合能を示す非感染性HIV-1 粒子のEnv gp41 へのアミノ酸変異導入の効果
第回日本ウイルス学会学術集会、岡山、2008年10月
- 25) 大城宗生、野村憲一、神林祐子、藤本佳子、岡本晃典、高木達也、谷脇雅史
発熱性好中球減少症予防としてのイトラコナゾールシロップの母集団薬物動態解析
第70回日本血液学会総会、京都、2008年10月
- 26) 川瀬倫子、水田浩之、川下理日人、生田和良
高細胞融合能を示す非感染性HIV-1 粒子のEnv gp41 へのアミノ酸変異導入の効果
第22回近畿エイズ研究会学術集会、奈良、2008年6月
- 27) 川下理日人、田雨時、安田匡志、川口亜希子、山下典之、U. Chandimal de Silva、中村昇太、後藤直久、錦織理華、岡本晃典、亀岡正典、川瀬雅也、安永照雄、生田和良、高木達也
計算化学的手法による HIV 膜融合阻害剤のアミノ酸残基と膜融合阻害活性との関連性考察
フィジカルファーマフォーラム 2008、東京、2008年3月
- 28) 川下理日人、田雨時、安田匡志、岡本晃典、錦織理華、亀岡正典、安永照雄、生田和良、川瀬雅也、高木達也
HIV 膜融合阻害剤 C34 に関する構造活性相関研究
日本薬学会第128年会、横浜、2008年3月
- 29) 川下理日人、田雨時、中村昇太、岡本晃典、後藤直久、U. Chandimal de Silva、亀岡正典、川瀬雅也、安永照雄、生田和良、高木達也
蛋白質間相互作用計算によるアミノ酸残基と HIV gp41 膜融合阻害剤の阻害活性との関係
日本エイズ学会学術集会、広島、2007年11月
- 30) Tian, Y.-S.; Kawashita, N.; Yasuda, M.; Kawaguchi, A.; Yamashita, N.; de Silva, U. C.; Nakamura, S.; Okamoto, K.; Goto, N.; Nishikiori, R.; Kameoka, M.; Kawase, M.; Yasunaga, T.; Ikuta, K.; Takagi T.
Computational alanine scanning for the 6-helix bundle model between HIV-1 gp41 N-terminal heptad repeat and membrane fusion inhibitor C34
Computational Biology and Chemistry, 広島、2007年10月
- 31) 錦織理華、米倉聡、岡本晃典、大軽貴典、松浦晶子、越智雪乃、森本正太郎、斉藤直、川下理日人、安永照雄、川瀬雅也、高木達也
PLS アルゴリズムを用いたノンパラメトリック回帰手法の改良 情報化学討論会、京都、2007年10月
- 32) 山崎広之、大軽貴典、岡本晃典、川下理日人、高原淳一、錦織理華、川瀬雅也、安永照雄、高木達也
回帰判別分析の改良 情報化学討論会、京都、2007年10月
- 33) 石塚賀彦、大軽貴典、岡本晃典、川下理日人、高原淳一、錦織理華、安永照雄、川瀬雅也、高木達也
Druglikeness を有する化合物の oral bioavailability 予測 構造活性相関シンポジウム、京都、2007年10月
- H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行物・一覧

書籍：なし

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻	ページ	出版年
Kanbayashi, Y., Nomura, K., Okamoto, K., Matsumoto, Y., Horiike, S., Takagi, T., Taniwaki, M.	Statistical examination to determine whether only 48-hr value for serum concentration during high dose methotrexate therapy is a predictor for clinical adverse events using ordered logistic regression analysis.	<i>Ann. Hematol.</i>			in press
Hidaka, S., Yamasaki, H., Ohmayu, Y., Matsuura, A., Okamoto, K., Kawashita, N., Takagi, T.	Nonlinear classification of drug-induced arrhythmogenic activity by unsupervised classification method	<i>J. Toxicol. Sci.</i>			in press
Yamashita, A., Kawashita, N., Kubota-Koketsu, R., Inoue, Y., Watanabe, Y., Ibrahim, M. S., Ideno, S., Yunoki, M., Okuno, Y., Takagi, T., Yasunaga, T., Ikuta, K.	Highly conserved sequences for human neutralization epitope on hemagglutinin of influenza A viruses H3N2, H1N1 and H5N1: Implication for human monoclonal antibody recognition	<i>Biochem. Biophys. Res. Commun.</i>	393	614-618	2010
Hidaka, S., Shiraishi, H., Ohmayu, Y., Yamasaki, H., Okamoto, K., Kawashita, N., Yasunaga, T., Takagi, T.	Ecotoxicity Prediction Using 3D Descriptors	<i>J. Comp. Aided Chem.</i>	11	11-18	2010
Sakudo, A., Xue, G., Kawashita, N., Ano, Y., Takagi, T., Shintani, H., Tanaka, Y., Onodera, T., Ikuta, K.	Structure of the prion protein and its gene: an analysis using bioinformatics and computer simulation	<i>Curr. Protein Pept. Sci.</i>	11	166-179	2010
Shirakuni, Y., Okamoto, K., Kawashita, N., Yasunaga, T., Takagi, T.	Signal Detection of Drug Complications Applying Association Rule Learning for Stevens-Johnson Syndrome.	<i>J. Comput. Aided Chem.</i>	10	118-127	2009

Sakudo A., Baba K., Tsukamoto M., Sugimoto A., Okada T., Kobayashi T., Kawashita N., Takagi T., Ikuta K.	Anionic polymer, poly(methyl vinyl ether-maleic anhydride)-coated beads-based capture of human influenza A and B virus.	<i>Bioorg. Med. Chem.</i>	17	752–757	2009
Takeuchi M.; Okamoto K.; Takagi T.; Ishii H.	Ethnic difference in patients with type 2 diabetes mellitus in inter-East Asian populations: A systematic review and meta-analysis focusing on gene polymorphism.	<i>J. Diabetes</i>	1	255–262	2009
Kanbayashi, Y.; Okamoto, K.; Ogaru, T.; Hosokawa, T.; Takagi, T.	Statistical validation of the relationships of cancer pain relief with various factors using ordered logistic regression analysis.	<i>Clinical J. Pain</i>	25	65–72	2009
Kanbayashi Y.; Nomura K.; Fujimoto Y.; Yamashita M.; Ohshiro M.; Okamoto K.; Matsumoto Y.; Horiike S.; Takagi T.; Ishida Y.; Taniwaki M.	Risk factors for infection in haematology patients treated with rituximab.	<i>Eur. J. Haematol.</i>	82	26–30	2009
Nakamura S., Yang C.-S., Sakon N., Ueda M., Tougan T., Yamashita A., Goto N., Takahashi K., Yasunaga T., Ikuta K., Mizutani T., Okamoto Y., Tagami M., Morita R., Maeda N., Kawai J., Hayashizaki Y., Nagai Y., Horii T., Iida T., Nakaya T.	Direct Metagenomic Detection of Viral Pathogens in Nasal and Fecal Specimens using an Unbiased High-throughput Sequencing Approach.	<i>PLoS ONE</i>	4	e4219	2009
Nishikawa, H., Nakamura, S., Kodama, E., Ito, S., Kajiwara, K., Izumi, K., Sakagami, Y., Oishi, S., Ohkubo, T., Kobayashi, Y., Otaka, A., Fujii, N., Matsuoka, M.	Electrostatically constrained alpha-helical peptide inhibits replication of HIV-1 resistant to enfuvirtide.	<i>Int. J. Biochem. Cell. Biol.</i>	41	891–899	2009
Okada N., Iida T., Park K.-S., Goto N., Yasunaga T., Hiyoshi H., Matsuda S.,	Identification and characterization of a novel type III secretion system in trh-positive <i>Vibrio</i>	<i>Infect. Immun.</i>	77	904–913	2009

Kodama T., Honda T.	parahaemolyticus strain TH3996 reveal genetic lineage and diversity of pathogenic machinery beyond the species level.				
Utachee, P.; Jinnopat, P.; Isarangkura-Na-Ayuthaya, P.; de Silva, U.C.; Nakamura, S.; Siripanyaphinyo, U.; Wichukchinda, N.; Tokunaga, K.; Yasunaga, T.; Sawanpanyalert, P.; Ikuta, K.; Auwanit, W.; Kameoka, M.	Phenotypic studies on recombinant human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) containing CRF01_AE env gene derived from HIV-1-infected patient, residing in central Thailand.	<i>Microbes Infect.</i>	11	334-343	2009
Du, A.; Daidoji, T.; Koma, T.; Ibrahim, M.S.; Nakamura, S.; de Silva, U.C.; Ueda, M.; Yang, C.; Yasunaga, T.; Ikuta, K.; Nakaya, T.	Detection of circulating Asian H5N1 viruses by a newly established monoclonal antibody.	<i>Biochem Biophys Res Commun.</i>	378	197-202	2009
Hiromatsu K.; Takahara J.; Nishihara T.; Okamoto K.; Yasunaga T.; Ohmayu Y.; Takagi T.; Nakazono K.	Prediction for Biodegradability of Chemicals by Kernel Partial Least Squares	<i>J. Comput. Aided Chem.</i>	10	1-9	2009
岡本晃典, 山口進康, 馬場貴志, 高木達也, 那須正夫	細菌数測定法における誤差分布の推定	<i>医薬品研究</i>	40	1-8	2009
川下理日人	目指せ! 第2世代の HIV インテグラーゼ阻害剤	ファルマシア	44	1216-1217	2008
Hakamada, S., Sonoyama, T., Ichiki, S., Nakamura, S., Uchiyama, S., Kobayashi, Y., Sambongi, Y.	Stabilization mechanism of cytochrome c552 from a moderately thermophilic bacterium, <i>Hydrogenophilus thermoluteolus</i>	<i>Biosci. Biotechnol. Biochem</i>	72	2103-2109	2008
Matsumoto, S., Yoshida, T., Murata, H., Harada, S., Fujita, N., Nakamura, S., Yamamoto, Y., Watanabe, T., Yonekura, H., Yamamoto, H., Ohkubo, T., Kobayashi, Y.	Solution Structure of the Variable-Type Domain of the Receptor for Advanced Glycation End Products: New Insight into AGE-RAGE Interaction	<i>Biochemistry</i>	47	12299-12311	2008
Nakamura, S., Maeda, N., Miron, I. M., Yoh, M., Izutsu, K., Kataoka, C., Honda, T.,	Metagenomic diagnosis of bacterial infections	<i>Emerg. Infect. Dis.</i>	14	1784-1786	2008

Yasunaga, T., Nakaya, T., Kawai, J., Hayashizaki, Y., Horii, T., and Iida, T.					
Takeuchi M.; Okamoto K.; Takagi T.; Ishii H.	Ethnic difference in inter-East Asian subjects with normal glucose tolerance and impaired glucose regulation: a systematic review and meta-analysis focusing on fasting serum insulin	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	82	383–390	2008
Takeuchi M.; Okamoto K.; Takagi T.; Ishii H.	Ethnic difference in patients with type 2 diabetes mellitus in inter-East Asian populations: A systematic review and meta-analysis focusing on fasting serum insulin,	<i>Diabetes Res. Clin. Pract.</i>	81	370–376	2008
Kanbayashi, Y.; Nomura, K.; Fujimoto, Y.; Shimura, K.; Shimizu, D.; Okamoto, K.; Matsumoto, Y.; Horiike, S.; Shimazaki, C.; Takagi, T.; Taniwaki, M.	Population Pharmacokinetics of Itraconazole Solution Used as Prophylaxis for Febrile Neutropaenia,	<i>Int. J. Antimicrobial Agents</i>	31	452–457	2008
Ohgaru, T.; Shimizu, R.; Okamoto, K.; Kawase, M.; Shirakuni, Y.; Nishikiori, R.; Takagi, T.	Ordinal Classification Using Comparative Molecular Field Analysis	<i>J. Chem. Inf. Model.</i>	48	207–212	2008
Nishikiori R., Yamaguchi M., Takano K., Enatsu T., Tani M., de Silva U. C., Kawashita N., Takagi T., Morimoto S., Hangyo M., Kawase M.	Application of Partial Least Square on Quantitative Analysis of L-, D-, and DL-Tartaric Acid by Terahertz Absorption Spectra.	<i>Chem. Pharm. Bull.</i>	56	305–307	2008
Ohgaru, T., Shimizu, R., Okamoto, K., Kawashita, N., Kawase, M., Shirakuni, Y., Nishikiori, R., Takagi, T.	Enhancement of Ordinal CoMFA by Ridge Logistic Partial Least Squares	<i>J. Chem. Inf. Model</i>	48	910–917	2008
Yamashita A., Goto N., Nishiguchi S., Shimada K., Yamanishi H., Yasunaga T.	Computational search for over-represented 8-mers within the 5'-regulatory regions of 634 mouse testis-specific genes	<i>Gene</i>	427	93–98	2008
Li S., Li G., Nakamura S.,	Reduced incorporation of	<i>Jpn. J. Infect.</i>	61	123–127	2008