

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18570135
 研究課題名 (和文) ウイルス受容体糖鎖機能発現の分子機構の解明と機能制御プローブの創出
 研究課題名 (英文) Investigation of molecular mechanisms for functional expression of virus receptor glycans and generation of probes for controlling the glycan expression
 研究代表者
 左 一八 (HIDARI KAZUYA)
 静岡県立大学・薬学部・准教授
 研究者番号：20260226

研究成果の概要：

ウイルスの吸着・侵入過程で中心的な役割を担う宿主ウイルス受容体 (糖鎖) 分子の生体内分布、生合成機構、ウイルス-糖鎖間相互作用を包括的に解明し、受容体糖鎖機能の発現制御およびウイルス感染に対する宿主感受性、ウイルス指向性の分子機構を明らかにした。以上、ウイルス感染における宿主側因子である糖鎖の機能発現制御機構の解明に貢献するとともに、従来とは異なる作用機序を有する抗ウイルス薬を創出するための新たな基盤技術を構築した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,100,000	0	1,100,000
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	720,000	4,220,000

研究分野：糖鎖生物学、ウイルス学

科研費の分科・細目：(分科) 生物科学 (細目) 機能生物化学 (細目番号) 5802

キーワード：ウイルス、感染症、糖鎖、受容体、糖鎖合成酵素、生体分子

1. 研究開始当初の背景

近年、国際的にエイズ、重症急性呼吸器症候群 (SARS)、高病原性鳥インフルエンザや西ナイル熱、デング熱などのウイルス病、炭疽や MRSA などが引き起こす細菌感染症、更には BSE など危険度の高い新興・再興感染症に対する社会不安が増大してきており、これらの感染症を制御・制圧するための対策が急務となっている。インフルエンザについてはウイルス感染制御を目的としたワクチンが開発されているが、度重なる抗原変異のためにその有効性は限られたものである。一方、

デングウイルスについてはワクチンや有効な治療剤は現在においても皆無である。

本研究の開始当初における、ウイルス研究の主流はウイルス側因子、すなわちウイルスタンパク質立体構造やウイルスゲノムの解析が主体であり、それらの情報を基にウイルス感染機構を理解しようとするであった。一方、宿主側の因子との相互作用、すなわち感染初期の宿主との相互作用に関する分子レベルの知見は極めて限られていた。

ヒトに対する脅威が増大しているインフルエンザ、およびデング熱ウイルスに対する

宿主由来の糖鎖受容体分子は、実際の宿主から単離された報告がなく、その実体は不明のままであった。研究代表者は、両ウイルスに対して高い特異性、結合性を有する受容体糖鎖分子を宿主より単離し、そのユニークな特性を解明した。本研究はこれらのユニークな糖鎖構造情報を基に、初期感染に関わるこれら糖鎖分子の生体内での分布、局在、合成、合成酵素遺伝子発現様式、ウイルス-糖鎖間相互作用を包括的に解明することで、ウイルスに対する宿主側因子としての糖鎖の機能発現およびその制御機構を明らかにする。

2. 研究の目的

本研究では、ウイルス受容体糖鎖同定・解析技術を駆使し、ウイルス受容体糖鎖分子の糖鎖構造情報を解読、この情報に基づき得られた知見を融合し、ウイルスの吸着侵入過程において宿主側の中心となる受容体糖鎖分子の機能発現機構を明らかにすることで、未だ不明であるウイルス初期感染に関与する宿主側因子発現の分子機構の解明を目指す。さらにその知見を基に阻害剤となるリード化合物の探索および的確かつ迅速なウイルス診断・予防法を確立することを目的とする。

本研究は、新興・再興感染症であるインフルエンザウイルスおよびデングウイルスについて、それぞれ以下の研究を行う。

- (1) 受容体糖鎖分子に対する特異的抗糖鎖単クローン抗体を作製、受容体糖鎖分子の組織・細胞での分布、局在性を明らかにする。
- (2) 受容体糖鎖分子構造情報から糖鎖分子の合成に関わる糖転移酵素を同定、遺伝子を取得、これをプローブとして感染標的組織・細胞での受容体糖鎖合成様式を解明する。
- (3) 脂質二重膜に受容体糖鎖分子を取り込ませた人工再構成生体膜を作製、表面プラズモン共鳴法により、ウイルスタンパク質と受容体糖鎖分子との相互作用をリアルタイムで測定し、相互作用の親和性を明らかにする。
- (4) 分子モデリングソフトウェアを利用したウイルスタンパク質と受容体糖鎖分子との相互作用の可視化を行う。
- (5) 組換え体糖転移酵素を利用した糖転移酵素阻害剤スクリーニングを利用して低分子糖鎖合成阻害剤となりうるリード化合物を検索し、そのウイルス感染阻害能を細胞および動物レベルで評価する。
- (6) 表面プラズモン共鳴法を利用して、ウイルスの異なる受容体糖鎖への結合性の変化、すなわち宿主適応性の変化を高感度、微量で測定する方法を確立する。
- (7) 高親和性糖鎖構造を担持する糖鎖クラスター化合物を合成し、そのウイルス感染阻害能を細胞および動物レベルで評価する。

3. 研究の方法

(1) 特異的抗受容体糖鎖単クローン抗体による受容体分子の組織分布・局在性の解明：

トリ、ヒトから単離された強力なインフルエンザウイルス受容体活性を有する糖鎖分子に対する単クローン抗体を作製する。一方、ヒト、蚊よりデングウイルス受容体活性を有し、さらに感染阻害作用を示すヒト由来糖鎖分子に対する単クローン抗体を作製する。これら3種類の抗体を用いて、インフルエンザ、デングウイルス受容体糖鎖分子の組織分布、細胞内局在性の解析を行う。

(2) インフルエンザ受容体糖鎖分子生合成酵素の同定および遺伝子クローニング：

インフルエンザウイルス受容体糖鎖の末端シアル酸結合は非常に特徴的なものであり、それらの生合成経路はこれまでに報告がない。そこで宿主細胞中に存在する糖鎖合成酵素活性を指標に、これまでに遺伝子クローニングされているシアル酸転移酵素ファミリーの中から本糖鎖構造を生合成する責任酵素を同定する。また、シアル酸転移酵素遺伝子のクローニングを行う。これらの遺伝子は組織における遺伝子発現様式の解析、および可溶性組換え体酵素発現・精製に用いる。

(3) デングウイルス受容体糖鎖分子生合成酵素の同定および遺伝子クローニング：

ウイルス受容体糖鎖分子に共通した糖鎖を合成するヒト由来酵素遺伝子をから哺乳動物細胞発現ベクターにクローニングする。これらのプラスミドDNAを用いて、遺伝子発現によるウイルス感染性の解析、および可溶性組換え体酵素発現・精製を行う。

(4) 受容体糖鎖-ウイルス間親和性解析：表面プラズモン共鳴法により、ウイルスおよびウイルスタンパク質と受容体糖鎖分子との相互作用をリアルタイムで測定し、親和性を明らかにする。ウイルスの異なる受容体糖鎖への結合性の変化、すなわち宿主適応性の変化を高感度、微量測定する方法を確立する。

(5) 可溶性組換え体糖転移酵素発現系構築：

組換え体糖転移酵素の大量発現系を大腸菌で構築する。遺伝子断片を可溶性型酵素としてマルトース結合タンパク質(MBP)との融合タンパク質となるようにクローニング化する。得られたクローンを特定のシャペロン強発現大腸菌株に導入し、酵素発現大腸菌クローンを確立し、発現酵素を精製する。

(6) 糖転移酵素阻害剤スクリーニング法確立とウイルス結合阻害剤候補化合物の探索：糖鎖受容体分子の生合成に関与する糖転移酵素を組換え体酵素として利用し、抗ウイルス感染症薬候補となるリード化合物を迅速かつ効率的に探索するためのシステムを構築する。このシステムを用いて、低分子糖転移酵素阻害剤をスクリーニングする。

(7) 糖転移酵素阻害剤およびウイルス結合阻害剤を用いた糖鎖発現制御およびウイル

ス感染阻害作用の検討：

転移酵素阻害剤を用いて細胞レベルでの糖鎖発現に及ぼす効果を、糖鎖特異的抗体を用いて調べる。転移酵素阻害剤およびウイルス結合阻害活性を有する人工糖鎖化合物を用いて、MDCK 細胞（インフルエンザウイルス）、BHK-21 細胞（デングウイルス）に対する感染阻害作用を検討する（図5）。さらに感染モデル動物を用いて、その阻害作用、ならびに毒性を検討する。

4. 研究成果

(1) 抗糖鎖単クローン抗体による受容体糖鎖分子の組織分布・細胞内局在性の解明：

ヒトおよびトリインフルエンザウイルス受容体糖鎖分子に対する単クローン抗体の作製にそれぞれ成功した。また、研究代表者が見出したデングウイルス受容体活性を有する糖鎖分子に対する単クローン抗体も作製した。トリインフルエンザウイルス受容体糖鎖分子に対する抗体は、糖鎖分子に対する抗体としては稀な IgG 抗体であった。本抗体は糖脂質のみならず、特定の分子量の糖タンパク質に反応した。

(2) インフルエンザ受容体糖鎖分子生合成酵素の同定および遺伝子クローニング：

気管上皮細胞、および MDCK 細胞中のインフルエンザウイルス受容体糖鎖を合成する酵素活性を指標に、これまでに遺伝子クローニングされている合成酵素遺伝子ファミリーの中からインフルエンザウイルス受容体糖鎖構造を生合成するシアル酸転移酵素を同定、その遺伝子を組換え体タンパク質として大腸菌にて発現可能なベクターにクローニングした。

(3) 分子モデリング法によるウイルス結合阻害剤候補化合物の探索およびその合成：

インフルエンザヘマグルチニン、デングウイルス EGP は既に立体構造が明らかとされている。これらの立体構造および宿主受容体糖鎖構造情報をもとにグルタミン酸ポリマーを担体とした新規糖鎖クラスター化合物（グライコポリマー）をデザイン、合成した。グライコポリマーは極低濃度で培養細胞へのインフルエンザウイルス感染を阻害した。

(4) デングウイルス受容体糖鎖分子生合成酵素の同定および遺伝子クローニング：

デングウイルス受容体として単離されたヒト糖鎖分子構造を合成する酵素（糖転移酵素）遺伝子を取得し、この遺伝子を受容体糖鎖が発現していないウイルス非感受性細胞に導入、安定発現細胞を確立した。この遺伝子産物である受容体糖鎖の細胞表面発現を Flow cytometer を用いて解析した。本安定発現細胞を用いることで、細胞表面でのウイルス-受容体糖鎖の相互作用および感染初期段階の細胞内侵入のメカニズムを解明する

ことが可能となった。

(5) 受容体糖鎖-ウイルスとの親和性解析：表面プラズモン共鳴法により、インフルエンザウイルス粒子と受容体糖鎖分子との親和性を解析した。さらに受容体糖鎖分子を模倣した一群の水溶性人工糖化合物を合成し、それらのウイルスに対する結合性の変化を高感度、微量で測定する方法を確立した。本化合物を検出プローブとして用いることで微量、迅速かつ安全に病原性ウイルスの宿主適応性の変化を解析することが可能となった。

(6) 可溶性組換え体糖転移酵素発現系の構築とタンパク質精製：

組換え体糖転移酵素の大量発現系を大腸菌で構築した。糖転移酵素遺伝子断片を可溶性型酵素としてマルトース結合タンパク質

(MBP) および His タグとの融合タンパク質となるようにクローニングし、大腸菌株に導入、酵素発現大腸菌クローンを取得した。発現酵素を効率よく精製する方法を確立した。

(7) 糖転移酵素阻害剤スクリーニング法確立とウイルス結合阻害剤候補化合物の探索：

糖鎖受容体分子の生合成に関与する糖転移酵素を組換え体酵素として発現・利用し、抗ウイルス薬候補化合物を探索するためのシステムを構築した。このシステムを用いて、食品成分等に由来する化合物ライブラリーをスクリーニングした結果、特定構造を有するポリフェノール化合物を見出した。さらに阻害活性の最適化を試み、強力な合成化合物を創出した。

(8) 糖転移酵素遺伝子プローブを用いた組織における遺伝子発現様式の解析：

異なる宿主におけるインフルエンザウイルス感染に対して感受性を有する組織・細胞、特に鼻粘膜、口腔、上気道における糖鎖受容体合成酵素および細胞表面受容体糖鎖分子の発現様式を解析した。糖鎖受容体分子発現と感染感受性との相関関係を明らかにした。

(9) 糖転移酵素阻害剤・ウイルス結合阻害剤を用いた糖鎖発現制御およびウイルス感染阻害作用の検討：

ウイルス結合阻害活性を有する糖鎖誘導体を用いて、宿主細胞に対する感染阻害作用を検討し、強力な阻害活性を示す糖鎖誘導体を得た。それらを用いてウイルス初期に関わる宿主受容体の性状を解明した。

以上、ウイルス初期感染に関わる宿主側機能制御因子としての糖鎖分子の生体内での分布、局在、生合成、合成酵素遺伝子発現様式、ウイルス-糖鎖間相互作用を包括的に解明することにより、受容体糖鎖機能の発現制御およびウイルス感染に対する宿主感受性、ウイルス指向性に関わる重要な知見を得た。これらの成果は、ウイルスに対する宿主側因子としての糖鎖の機能発現およびその制御機構の解明に貢献するものである。さらに従

来とは異なる作用機序を有する抗ウイルス薬を創出するための新たな基盤技術となるものと期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件) すべて査読有。

1. M. Ogata, K.I.P.J. Hidari, T. Murata, S. Shimada, W. Kozaki, E.Y. Park, T. Suzuki, T. Usui: Chemoenzymatic Synthesis of Sialoglycopolypeptides As Glycomimetics to Block Infection by Avian and Human Influenza Viruses. *Bioconjugate Chem.* 20, 538-549 (2009)
2. K.I.P.J. Hidari, T. Murata, K. Yoshida, Y. Takahashi, Y. Minamijima, Y. Miwa, S. Adachi, M. Ogata, T. Usui, Y. Suzuki, T. Suzuki: Chemoenzymatic synthesis, characterization, and application of glycopolymers carrying lactosamine repeats as entry inhibitors against influenza virus infection. *Glycobiology* 18, 779-788 (2008)
3. K.I.P.J. Hidari, N. Takahashi, M. Arihara, M. Nagaoka, K. Morita, T. Suzuki: Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 376, 91-95 (2008)
4. S. Yingsakmongkon, D. Miyamoto, N. Sriwilaijaroen, K. Fujita, K. Matsumoto, W. Jampangern, H. Hiramatsu, C.-T. Guo, T. Sawada, T. Takahashi, K.I.P.J. Hidari, T. Suzuki, M. Ito, Y. Ito, Y. Suzuki: In Vitro Inhibition of Human Influenza A Virus Infection by Fruit-Juice Concentrate of Japanese Plum (*Prunus mume* Sieb. et Zucc). *Biol. Pharm. Bull.* 31, 511-515 (2008)
5. D. Miyamoto, S. Hasegawa, N. Sriwilaijaroen, S. Yingsakmongkon, H. Hiramatsu, T. Takahashi, K.I.P.J. Hidari, C.-T. Guo, Y. Sakano, T. Suzuki, Y. Suzuki: Clarithromycin Inhibits Progeny Virus Production from Human Influenza Virus-infected Host Cells. *Biol. Pharm. Bull.* 31, 217-222 (2008)
6. K.I.P.J. Hidari, S. Shimada, Y. Suzuki, T. Suzuki: Binding kinetics of influenza viruses to sialic acid-containing carbohydrates. *Glycoconjugate J.* 24, 583-590 (2007)
7. K. Matsuoka, C. Takita, T. Koyama, D. Miyamoto, S. Yingsakmongkon, K.I.P.J. Hidari, W. Jampangern, T. Suzuki, Y. Suzuki, Ken Hatano, and Daiyo Terunuma: Novel linear polymers bearing thiosialosides as pendant-type epitopes for influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 3826-3830 (2007)
8. C.-T. Guo, N. Takahashi, H. Yagi, K. Kato, T. Takahashi, S.-Q. Yi, Y. Chen, T. Ito, K. Otsuki, H.

- Kida, Y. Kawaoka, K.I.P.J. Hidari, D. Miyamoto, T. Suzuki, Y. Suzuki: The quail and chicken intestine have sialyl-Gal sugar chains responsible for the binding of influenza A viruses to human type receptors. *Glycobiology* 17, 713-724 (2007)
9. P.M. Collins, K.I.P.J. Hidari, H. Blanchard: Slow diffusion of lactose out of Galectin-3 crystals monitored by X-ray crystallography: possible implications for ligand-exchange protocols. *Acta Cryst. Section D* 63, 415-419 (2007)
 10. M. Ogata, T. Murata, Kouki Murakami, T. Suzuki, K.I.P.J. Hidari, Y. Suzuki, T. Usui: Chemoenzymatic synthesis of artificial glycopolypeptides containing multivalent sialyloligosaccharides with a γ -polyglutamic acid backbone and their effect on inhibition of infection by influenza viruses. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 1383-1393 (2007)
 11. A. Yamada, K. Hatano, T. Koyama, K. Matsuoka, N. Takahashi, K.I.P.J. Hidari, T. Suzuki, Y. Suzuki, D. Terunuma: Lactotriose-containing carbosilane dendrimers: Syntheses and lectin-binding activities. *Bioorg. Med. Chem.* 15, 1606-1614 (2007)
 12. J.-I. Sakamoto, T. Koyama, D. Miyamoto, S. Yingsakmongkon, K.I.P.J. Hidari, W. Jampangern, T. Suzuki, Y. Suzuki, Y. Esumi, K. Hatano, D. Terunuma, K. Matsuoka: Thiosialoside clusters using carbosilane dendrimer core scaffolds as a new class of influenza neuraminidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 17, 717-721 (2007)
 13. K.I.P.J. Hidari, Y. Suzuki, T. 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)
 14. C. Aoki, K.I.P.J. Hidari, S. Itonori, A. Yamada, N. Takahashi, T. Kasama, F. Hasebe, M.A. Islam, K. Hatano, K. Matsuoka, T. Taki, C.-T. Guo, T. Takahashi, Y. Sakano, T. Suzuki, D. Miyamoto, M. Sugita, D. Terunuma, K. Morita, Y. Suzuki: Identification and characterization of carbohydrate molecules in mammalian cells recognized by dengue virus type 2. *J. Biochem. (Tokyo)* 139, 607-614 (2006)
 15. C.-T. Guo, T. Takahashi, W. Bukawa, N. Takahashi, H. Yagi, K. Kato, K.I.P.J. Hidari, D. Miyamoto, T. Suzuki, Y. Suzuki: Edible bird's nest extract inhibits influenza virus infection. *Antiviral Res.* 70, 140-146 (2006)

[学会発表] (計 5 1 件)

1. 左 一八: 宿主受容体に対するインフルエンザウイルス結合特性のリアルタイム解析、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都

2. 在原雅貴：フラビウイルス感染におけるグリコサミノグリカン分子の構造と機能、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 27 日、京都
3. 後藤 志帆：シアル酸転移酵素阻害剤の作用分子メカニズム、日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26 日、京都
4. 渡邊 圭一：ヒト由来 alpha2,6 シアル酸転移酵素(ST6GalI)の大量発現系の構築とその応用、BMB2008、2008 年 12 月 11 日、神戸
5. 渡邊 圭一：ヒト由来 alpha2,6 シアル酸転移酵素(ST6GalI)の大量発現系の構築、日本薬学会東海支部例会、2008 年 12 月 6 日、静岡
6. 田中 良昌：表面プラズモン共鳴法を利用したインフルエンザウイルス-グライコポリマー間相互作用解析、日本薬学会東海支部例会、2008 年 12 月 6 日、静岡
7. 在原 雅貴：硫酸化糖鎖分子に対するデングウイルス結合性の解析、日本薬学会東海支部例会、2008 年 12 月 6 日、静岡
8. 左 一八：インフルエンザウイルス-糖鎖受容体分子間相互作用に基づく抗ウイルス戦略、GlycoTokyo 2008 シンポジウム、2008 年 11 月 15 日、平塚市
9. 左 一八：フラビウイルス-硫酸化糖鎖分子間相互作用の解析、第 56 回日本ウイルス学会学術集会、2008 年 10 月 26 日、岡山
10. K.I.P.J. Hidari: Characterization and application of glycopolymers carrying sialyl lactosamine repeats for inhibition against influenza virus infection, International Crisis Management Symposium on CBRN and Emerging Infectious Diseases, September 14th, 2008, Choshi
11. 在原 雅貴：フコイダンによるデングウイルス感染阻害作用、糖鎖科学名古屋拠点、第 6 回若手の力フォーラム、2008 年 9 月 10 日、名古屋
12. 田中 良昌：SPR 法を利用したインフルエンザウイルス-グライコポリマー間相互作用解析、第 28 回日本糖質学会年会、2008 年 8 月 19 日、つくば
13. 小崎 渉：ヒト及びトリインフルエンザウイルス阻害剤としての人工糖鎖ポリペプチドの高効率合成、第 28 回日本糖質学会年会、2008 年 8 月 18 日、つくば
14. 尾形 慎：糖鎖を活用したインフルエンザウイルス感染阻害剤の機能設計、第 28 回日本糖質学会年会、2008 年 8 月 18 日、つくば
15. K.I.P.J. Hidari: Structure and function of carbohydrates recognized by flaviviruses, 24th International Carbohydrate Symposium, July 28th, 2008, Oslo, Norway
16. 左 一八：SPR 法を利用したウイルス受容体相互作用解析、Biacore Symposium Japan、2008 年 7 月 18 日、東京
17. 左 一八：硫酸化糖鎖分子に対するフラビウイルス結合性の解析、第 43 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、2008 年 5 月 31 日、観音寺
18. 在原 雅貴：グリコサミノグリカンに対するデングウイルス結合性の解析、第 72 回日本生化学会中部支部例会・シンポジウム、2008 年 5 月 24 日、名古屋
19. 左 一八：インフルエンザウイルス-糖鎖受容体分子間相互作用のリアルタイム解析、第 22 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、2008 年 5 月 20 日、東京
20. 加藤大介：フラビウイルス感染における硫酸化糖鎖分子の機能、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 28 日、横浜
21. 左 一八：抗インフルエンザウイルス活性を有するシアログライコポリマーの構造最適化の検討、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 27 日、横浜
22. 左 一八：シアル酸転移酵素阻害剤の探索およびその反応速度論的性状解析、BMB2007、2007 年 12 月 14 日、横浜
23. 加藤大介：フラビウイルス結合性糖鎖分子の構造と機能、第 55 回日本ウイルス学会学術集会、2007 年 10 月 21 日、札幌
24. 左 一八：納豆菌が産生する γ -ポリグルタミン酸ポリマーを支持体とする糖鎖誘導体の抗インフルエンザウイルス作用、第 2 回食品薬学シンポジウム、2007 年 10 月 19 日、静岡
25. 尾形 慎：インフルエンザウイルス感染阻害剤としてのシアロ人工糖鎖ポリペプチドの分子設計、第 5 回「若手の力」フォーラム、2007 年 9 月 15 日、名古屋
26. 田中良昌：表面プラズモン共鳴法を利用したインフルエンザウイルス-グライコポリマー間相互作用の解析、第 5 回「若手の力」フォーラム、2007 年 9 月 15 日、名古屋
27. K.I.P.J. Hidari: Structure and function of carbohydrate determinants recognized by flaviviruses, 3rd Asian Regional Dengue Research Network Meeting, Aug. 22, 2007, Taipei
28. 左 一八：蚊媒介性フラビウイルス結合性糖鎖分子の構造と機能、第 27 回日本糖質学会年会、2007 年 8 月 3 日、福岡
29. 金井 祐吾：人工基質を用いたアッセイシステムによる新規シアル酸転移酵素阻害剤の探索、第 27 回日本糖質学会年会、2007 年 8 月 3 日、福岡
30. 小崎 渉：抗インフルエンザウイルス剤の実践的合成法の開発、第 27 回日本糖質学会年会、2007 年 8 月 2 日、福岡
31. 尾形 慎：インフルエンザウイルス感染阻害剤としてのシアロ人工糖鎖ポリペプチドの分子設計、第 27 回日本糖質学会年会、2007 年 8 月 2 日、福岡
32. K.I.P.J. Hidari: Molecular mechanisms on the interaction of flaviviruses with host cells, International Symposium on Molecular, Immunology of Complex Carbohydrates-3, July

- 10, 2007, Taipei
33. 金井 祐吾：シアル酸転移酵素新規阻害剤の探索、第 71 回日本生化学会中部支部例会、2007 年 5 月 19 日、名古屋
34. 左 一八：日本脳炎ウイルス結合性糖鎖分子の構造と機能、第 42 回日本脳炎ウイルス生態学研究会、2007 年 5 月 18 日、金沢
35. 左 一八：シアロ糖鎖ポリペプチド分子によるインフルエンザウイルス感染制御、第 21 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム、2007 年 5 月 14 日、横浜
36. 島田 静美：シアロ糖鎖ポリペプチド分子を用いたインフルエンザウイルス感染阻害作用の検討、日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月 30 日、富山
37. 加藤大介：フラビウイルスの宿主細胞への吸着に関わる糖鎖分子の構造と機能、日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月 30 日、富山
38. 金井 祐吾：シアル酸転移酵素新規阻害剤の探索とその応用、日本薬学会第 127 年会、2007 年 3 月 30 日、富山
39. K.I.P.J. Hidari: Identification and characterization of a glycosphingolipid recognized with domain III of dengue virus envelope glycoprotein, *Glycobiology and Sphngobiology* 2007, March 1, 2007, Tokushima
40. 加藤大介：フラビウイルス感染に関わる糖鎖分子の構造と機能、日本薬学会東海支部例会、2006 年 12 月 2 日、名古屋
41. 左 一八：ウイルス結合性糖鎖誘導体を用いたデングウイルス感染阻害作用の検討、第 54 回日本ウイルス学会学術集会、2006 年 11 月 20-21 日、名古屋
42. K.I.P.J. Hidari: Effect of synthetic carbohydrate derivatives on dengue virus infection., 4th Symposium and First pacific Rim Meeting of The International Consortium on Anti-Virals, September 23, 2006, Gold Coast, Australia
43. 吉田和弘：インフルエンザウイルス感染に及ぼす内部糖鎖構造の影響、第 4 回「若手の力」フォーラム、2006 年 9 月 15、名古屋
44. 高橋尚徳：糖鎖化合物を用いたデングウイルス感染防御の検討、第 4 回「若手の力」フォーラム、2006 年 9 月 15、名古屋
45. S. Shimada: Kinetic analysis of the binding of influenza viruses to endogenous gangliosides by SPR, *Sialoglycoscience* 2006, August 28-30, 2006, Mishima
46. Y. Kanai: Soluble expression of recombinant human ST6Gal I in *Escherichia coli*, *Sialoglycoscience* 2006, August 28-30, 2006, Mishima
47. 高橋尚徳：糖鎖化合物を用いたデングウイルス感染防御の検討、第 26 回日本糖質学会年会、2006 年 8 月 23-24 日、仙台
48. 吉田和弘：インフルエンザウイルス感染

- に及ぼす内部糖鎖構造の影響、第 26 回日本糖質学会年会、2006 年 8 月 23-24 日、仙台
49. 左 一八：ウイルス感染に関与する糖鎖分子の構造情報に基づく感染制御プローブの創出、第 26 回日本糖質学会年会、2006 年 8 月 23 日、仙台
50. Sarah McAtamney: Expression and Functional Analysis of Recombinant Dengue Fever 2 Envelope Glycoprotein Domain III Secreted from *Pichia pastoris* Yeast, XXIIIrd International Carbohydrate Symposium, July 25, 2006, Whistler, Canada
51. K.I.P.J. Hidari: Identification and characterization of carbohydrate determinant that is recognized with domain III of dengue virus envelope glycoprotein, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, June 19, 2006, Kyoto

〔図書〕(計 1 件)

1. 鈴木 隆、高橋忠伸、左 一八：インフルエンザウイルス感染におけるスパイク糖タンパク質とシアロ複合糖質の役割、*実験医学波及・深化する糖鎖研究* (羊土社) 25 pp. 30-36、2007

〔産業財産権〕

○出願状況(計 2 件)

1. 名称：フラボン誘導体の製造方法およびシアル酸転移酵素阻害剤、発明者：菅 敏幸、鈴木 隆、左 一八、古田 巧、権利者：公立大学法人静岡県立大学、特願 2008-219288、2008 年 8 月 28 日
2. 名称：抗ウイルス剤、発明者：村田健臣、左 一八、碓氷泰市、鈴木 隆、鈴木康夫、武田聡、山田浩平、野口利忠、権利者：静岡大学、静岡県、ヤマサ醤油、特許出願番号 22006-188616、2006 年 7 月 7 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

左 一八

静岡県立大学・薬学部・准教授

2 0 2 6 0 2 2 6

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

Helen Branchard

Principal investigator

Institute of Glycomics, Griffith University Gold Coast Campus, Australia