

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K12657

研究課題名(和文)新規抗微生物薬の開拓：人工多機能性バイオポリマーによる挑戦

研究課題名(英文)Development of antimicrobial agents: challenges by artificial multifunctional biopolymers

研究代表者

浅井 大輔 (Asai, Daisuke)

昭和薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：10423485

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：感染症治療薬としてのペプチドの有効性は広く認識され、病原微生物に親和性を有するペプチドが継続的に報告されている。本研究では、種々の異なる阻害様式をもつ抗微生物ペプチドをプロテアーゼ切断配列を介して鎖状化したキメラポリペプチドと、生体吸収性人工エラスチンとを合理的にハイブリッド化した、「人工多機能性バイオポリマー」を設計・調製した。その特性解析の結果、細菌を培養した培養液で前処理すると抗菌活性が著しく増強する人工多機能性バイオポリマーを見出した。非感染部位では作用させず、感染局所でのみ抗菌作用を発現させることができる、細菌感染部位特異的な薬物送達システムへの展開が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

英国の薬剤耐性レビュー委員会の試算による「細菌感染症に対して対策を取らなければ、2050年には全世界において耐性菌による死者数は年間1,000万人にのぼり、1,000兆ドルの損失になる」との報告は、臨床医をはじめ感染症治療薬の開発に関わる全ての者が共有している。費用対効果の面から、新薬開発の基礎研究には民間企業が着手しにくい状況が続いている。本研究は、ペプチド創薬が抱える薬物送達の問題解決戦略として、多価効果を発揮できる遺伝子工学技術を用いた人工多機能性バイオポリマーにその打開の糸口を求めたものであり、この研究成果は、抗菌ペプチド開発の基礎研究シーズに関するアカデミアからの情報発信である。

研究成果の概要(英文)：The efficacy of peptides as therapeutic agents for infectious diseases is widely recognized, and peptides with affinity to pathogenic microbes are continuously reported. In this study, we designed and prepared "artificial multifunctional biopolymers," which are rational hybrids of chimeric polypeptides consisting of anti-microbial peptides with various different modes of inhibition repeated via protease cleavage sequences and elastin-like polypeptide. As a result of characterization, the artificial multifunctional biopolymer was found to have significantly enhanced antimicrobial activity when pretreated with bacterial culture medium. The biopolymers are expected to be developed into a bacterial infection site-specific drug delivery system that can express antimicrobial activity only at the site of infection, not at the non-infected site.

研究分野：微生物学

キーワード：抗菌ペプチド DDS 注射ゲル エラスチン 生分解性ポリマー 薬剤耐性菌 デポ製剤 創剤

1. 研究開始当初の背景

人類が抗生物質をはじめとする抗微生物薬(病原性のウイルス・細菌に対する薬物)を手にし、それを乱用した結果、耐性獲得という病原体側の逆襲にあり、抗微生物薬が効かない時代の到来が危惧されている。抗微生物薬開発の黎明期から成長期にかけて、そう遠くない未来に人類は感染症を克服できるという夢をみる事ができた。しかしながら現実には、新規抗微生物薬が登場するとすぐに、その薬物に抵抗性をもつ病原体が出現するという好ましくない循環に陥っている。ペプチド性の抗微生物薬(抗微生物ペプチド)は、多剤耐性を獲得した病原体に使用できる切り札的な抗微生物薬として、その数は少ないものの重要な位置付けにある。しかしながら、ペプチド性化合物は経口投与では消化管吸収が悪く、一方で静脈投与や皮下/筋肉内投与では代謝が速く体外に排泄され易く、また大量調達が困難といった問題点を抱えている。非天然アミノ酸を導入した2次構造安定化や、環状化・D型アミノ酸や立体制約アミノ酸・疑似ペプチド結合の導入による酵素耐性の獲得を狙った有機化学的手法を駆使してその打開が試みられてきたが、未だこの大きな障壁を乗り越える普遍的な方法論が確立されるには至っていない。作用標的に到達するまでの薬物送達の問題は抗微生物ペプチドだけに限らず、ペプチド医薬全般が抱える課題である。このペプチド創薬最大の難点をいかなる方法論をもって打開するかというアプローチが続けられている。当該研究開始当時、ペプチド医薬をはじめとするバイオ医薬品はベッドサイドや臨床試験のレベルで、薬物の高分子化という真逆の概念によりもたらされたブレイクスルーによる恩恵を受け始めていた。その概念の本質は、分子量増大により薬物の腎排泄速度を遅らせ、血中では非特異的に凝集するようなペプチド/タンパク質であっても修飾高分子で薬物の分子表面を覆うことにより薬効を維持でき、かつプロテアーゼからの分解が立体的に阻害され、結果として生体内半減期が延長されるというものである。

これまでに申請者は、注射すると瞬時に投与部位に薬物デポを留置できる生体吸収性人工エラスチンを見出し、予め内包しておいた薬物をデポの生分解に依存して徐放できる薬物送達システムを考案し、(1)ワクチン抗原、(2)抗HIVペプチドの徐放などに関して報告を続けてきた。本研究では、リコンビナントポリペプチドの調製に大腸菌や枯草菌の実験室株を用いる。研究開始前の予想では、病原細菌に薬効を示すペプチドを実験室株に発現させると、毒性が高いために目的産物を得ることが難しく、如何にして人工エラスチンを抗微生物ペプチド送達用に分子設計するかがカギを握るものと予想された。

2. 研究の目的

本研究では、ペプチド創薬が抱える薬物送達の問題解決戦略として、多価効果を発揮できる遺伝子工学技術を用いた人工多機能性バイオポリマーにその打開の糸口を求めた。すなわち、情報が集積している抗微生物活性を有するペプチドを、もう一步押し上げて治療薬として臨床研究に展開できる段階へ移行させるための創剤面を開拓する基礎研究を目的とした。生体吸収性の高分子：人工エラスチンは、大幅に改善されたシームレス鎖状化手法(Pre-RDL法; *Biomacromolecules* 2010)により遺伝子レベルでの合理的な分子設計が可能となり、コアセルベート・バルクゲル・ポリイオン複合体・ミセル等が自在に設計できる。申請者は本手法を開発したDuke大学Chilkoti博士の下に留学して以来、エラスチン様ポリペプチドに関する情報の共有・アップデートを継続している点において、人工エラスチンに関する研究を優位に進めることができる。新規人工エラスチンを抗微生物ペプチド送達用に設計し、その半減期延長や抗微生物活性の増強手法を見出すことができれば、非常に特色のある研究となる。

3. 研究の方法

(1) 抗微生物ペプチドをコードする人工遺伝子ライブラリーの充実化

新たに報告が続く抗微生物活性の高い、微生物に親和性をもつペプチドの情報を収集・吟味し、人工遺伝子として分子設計した。具体的には、抗微生物ペプチドおよび病原微生物に結合性をもつペプチドを人工遺伝子として分子設計し、プラスミドベクターにクローニングした。宿主細胞内で機能を発現するペプチドは、細胞膜透過配列や核移行配列を修飾した機能モジュールとして抗微生物活性を探るような修飾モジュールを設計した。Pre-RDL法により多価キメラポリペプチドをコードする発現プラスミドを調製した。この際、各種プロテアーゼ切断配列を介して鎖状化した人工遺伝子の作製も平行して実施した。

(2) 人工多機能性バイオポリマーの調製

リコンビナント体としてポリペプチドを調製するには毒性発現の考慮が必要であり、2種の系、すなわち、大腸菌および枯草菌発現系を適宜、使い分けながら最適なプロセスを検証することを想定した。人工エラスチンの下限臨界溶解温度(LCST)を利用した手法により精製し、抗菌試験を

はじめ、各種試験に必要な十分量の目的産物が得られる発現・精製条件を検討した。

(3) 人工多機能性バイオポリマーの活性評価

抗 HIV 活性は、ヒト T-リンパ球由来 MT-4 細胞に HIV を感染させ、抗 HIV バイオポリマーの抗 HIV 活性を細胞増殖/生存試験により評価した。抗菌活性は、調製した抗菌バイオポリマーに対する細菌の感受性を、最終発育阻止濃度 (MIC) および最小殺菌濃度 (MBC) 試験、ディスク拡散法を模した簡易ろ紙試験、Time-Kill 試験による時間依存的な殺菌および静菌効果の解析をはじめとする微生物学的検査の定法に従って調べ、多方面から総合的に抗菌活性を評価した。血清中での安定性、生体内酵素のリコンビナントタンパク質による酵素分解耐性を SDS-PAGE および逆相 HPLC により解析した。血清の抗微生物活性評価は、HIV の場合は細胞増殖/生存試験、また、病原細菌の場合はコロニーカウント法により実施した。

4. 研究成果

黄色ブドウ球菌、緑膿菌や病原性大腸菌に対して強い殺菌活性が報告されているペプチド、およびこれらの病原細菌の増殖速度を遅くするペプチド (静菌活性ペプチド)、細菌細胞膜透過ペプチドの合計 7 種 (ペプチド A、B、C、D、E、F、G と表記) に焦点を当てて研究を開始した。これらの病原細菌は薬剤耐性化が進んでいる点において臨床で問題視されている病原体であり、既存の治療薬の作用機序とは異なる様式で殺菌・静菌できる薬物が求められている。抗 HIV ペプチドに関しては計 3 種 (ペプチド H、I、J と表記) を選択した。まず、Fmoc 固相合成法により化学合成したペプチドが、文献に報告されている病原体に対して、十分な抗微生物活性をもつことを MIC アッセイおよび MTT アッセイにより確認した。比較的短鎖のペプチドであるペプチド D に関しては、2 回繰り返し体 (ペプチド D-ペプチド D) も化学合成し、単量体との抗菌活性値を比較したところ、単量体と同程度であった。本研究では、繰り返し配列化したペプチドを人工遺伝子として分子設計する。この際、繰り返し数をどのくらいに設定すれば単量体と比較して抗菌活性に相加・相乗効果を発揮できるのかは非常に興味深い。ペプチド D に関する結果は、ペプチド D およびペプチド D と同様の作用メカニズムをもつペプチドの相加・相乗効果を検証するためには、3 回繰り返し体以上のポリペプチドでの解析が必要であると解釈することができる。

7 種の抗菌ペプチドをタンデムに 1~24 回繰り返し配列化した鎖状化ポリペプチドおよび、これらを人工エラスチンに融合したポリペプチドを人工遺伝子として分子設計した。抗菌ペプチドの鎖状化の内容は、1 種類のペプチドだけを繰り返し配列化したホモポリペプチド、異なる種類のペプチドを、規則性をもって繰り返し配列化したヘテロポリペプチドを合理的に設計した。シームレス鎖状化手法 (Pre-RDL 法) により、このような合理的な人工遺伝子の繰り返し配列化を効率よく実施することができた。しかしながら、3 例において Pre-RDL 法によるシームレス鎖状化反応が進行しない稀な事例に遭遇した。Acul/BseRI 消化による 1 本鎖部位 (ligation 部位) を含む周辺配列が高次構造を形成し、ligase による認識が起これないため反応が進行しないなどの原因が考えられた。どのような塩基配列の場合にこのような現象が起こるのかについて、今後、事例を増やして原因を探りたい。

人工エラスチンとの融合ポリペプチドは、イソプロピル- β -チオガラクトピラノシド (IPTG) により発現を誘導させる通常の大腸菌発現系を用いて調製した。当該研究事業で採用している 7 種のペプチドのうち 6 種 (ペプチド A~E、G) は塩基性の両親媒性ペプチドであるため毒性が懸念されたが、発現・精製は、人工エラスチンの LCST を利用したカラムクロマトグラフィー不要の定法 (ITC 法: *Nat. Biotechnol.*, 1999) により精製が可能であり、試験管内での抗菌活性評価に必要な十分量の目的物をおおむね純度 80% 以上で得ることができた。ペプチドの繰り返し数が多くなるにつれて大きくなる分子のカチオン性に関しては、人工エラスチン分子内にアニオン性アミノ酸であるグルタミン酸を規則的に配置し、人工エラスチン-ポリ抗菌ペプチドの分子全体の電荷を相殺することにより、十分な発現量/収量を確保できた。発現量と抗菌活性の程度を、人工エラスチン分子側のグルタミン酸の数 (酸性度のチューニング) や配置 (抗菌ペプチドとの距離) によって自在にコントロールできるようになったことは、当該研究での大きな進展である。これは今後にも多種多様なポリ抗菌ペプチド分子を調製する上で、大きく寄与するものと期待できる。

調製した人工エラスチン融合抗菌ポリペプチドに関して、人工エラスチン分子がもつ固有の活性である可逆的な逆相転移活性を保持していることを確認した。抗菌活性を含め生理活性ペプチドはその親水性のため、人工エラスチンに融合させると人工エラスチンがもつ相転移温度を上昇させることが知られている。しかしながら、ペプチド D およびペプチド E の融合体は、人工エラスチン単体よりも低い相転移温度を示した。人工エラスチン融合抗菌ポリペプチドは、投与前は液体製剤である。本研究では、感染局所に投与された後は体温によりすみやかに相転移し、ゲル/固体になって抗菌ペプチドを全身循環させずに投与部位に留めておく、というデポ型薬物単体としての創剤を狙っている。そのため、これら 2 種のペプチド剤は、体温に応じた相転移によって、投与後瞬時にデボ化する薬剤として期待される。本研究を開始する前に、抗菌ペプチドの融合により、人工エラスチン分子固有の相転移が下がることは予想していなかった。この事実については、得られた情報をフィードバックし、より高い温度での相転移活性をもつ人工エラスチン分子を設計・調製し、室温ではなく体温付近で相転移を起こす人工エラスチン融合抗菌ポリ

ペプチドを狙って、新たな分子設計・調製に繋げている。これは単なる一例に過ぎないが、研究計画書に明示したフロー図のように、物性と抗菌活性に関して得られた情報をフィードバックすることにより、想定外の結果が得られた場合にも、情報のフィードバックと統合により、人工エラスチン融合抗菌ポリペプチドを合理的に最適化するサイクルを回し、本質的な問題を回避することができた。抗菌ペプチドの他、抗 HIV ペプチドについては計 5 種の人工エラスチン融合抗 HIV ポリペプチドの調製および抗 HIV 活性の予備試験が完了した。

当該研究事業においての最も大きな収穫は、細菌を培養した培養液で前処理すると、抗菌活性が増強するデポ型抗菌ポリペプチドを見出したことである。すなわち、「人工多機能性バイオポリマー」を分子設計してその特性を解析した結果、抗菌ペプチドのデポ製剤としての展開が可能となった。これはペプチド A およびペプチド D に関して認められた現象である。これらの人工エラスチン融合抗菌ポリペプチドは、細菌と混ぜるだけで抗菌活性を評価する一般的な方法で評価した抗菌活性は弱かった。一方、細菌を終夜培養した培養液と 2 時間反応させた後、定法で抗菌試験を実施すると、きわめて強い抗菌活性を示した。これは、細菌が増殖時に培地中に分泌した因子 X が作用して、薬効成分であるペプチド A およびペプチド D がリリースされたことを意味する。因子 X としては細菌の外毒素プロテアーゼが最も考えやすいが、特筆すべきは、ペプチド A を含む人工エラスチン融合抗菌ポリペプチドのアミノ酸配列中には、細菌プロテアーゼが認識する既知の配列が無いことである。因子 X がどのように作用して抗菌ペプチドがリリースされているのか、そのメカニズム解明が待たれる。この発見によって、非感染部位では作用せず、感染局所でのみ抗菌活性を発現させることができる感染局所部位選択的な薬物送達システムの具体的な展開が可能となった。全身循環は既存の小分子の抗菌薬の内服および点滴静注で、これに加えて感染局所部位では、デポ型抗菌ポリペプチドを用いてより強力な化学療法にて対応、という新たな抗菌化学療法として提案できる創剤概念を実験的アプローチによって証明していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 B. Mingxue, C. Bai, D. Asai, H. Takemura, K. Miyazaki, and T. Yoshida	4. 巻 245
2. 論文標題 Role of a long-chain alkyl group in sulfated alkyl oligosaccharides with high anti-HIV activity revealed by SPR and DLS	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carbohydr. Polym.	6. 最初と最後の頁 116518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carbpol.2020.116518	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 T. Ryujin, T. Shimizu, R. Miyahara, D. Asai, R. Shimazu, T. Yoshikawa, A. Kishimura, T. Mori, T. Ishida, and Y. Katayama	4. 巻 586
2. 論文標題 Blood retention and antigenicity of polycarboxybetaine-modified liposomes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int. J. Pharm.	6. 最初と最後の頁 119521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2020.119521	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 W. Song, Y. Li, T. Kanamoto, D. Asai, H. Takemura, H. Nakashima, K. Miyazaki, and T. Yoshida	4. 巻 495
2. 論文標題 Elucidation of anti-HIV mechanism of sulfated cellobiose-polylysine dendrimers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Carbohydr. Res.	6. 最初と最後の頁 108084
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carres.2020.108084	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 H. Shi, K. Fukuchi, D. Asai, S. Terakubo, H. Takemura, and H. Sakagami	4. 巻 62
2. 論文標題 Quantification of antitumor, antiviral and neuroprotective activity of twenty Kampo preparations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 New Food Industry	6. 最初と最後の頁 599-607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 K. Fukuchi, H. Sakagami, Y. Sugita, K. Takao, D. Asai, S. Terakubo, H. Takemura, H. Ohno, M. Horiuchi, M. Suguro, T. Fujisawa, K. Toeda, H. Oizumi, T. Yasui, and T. Oizumi	4. 巻 7
2. 論文標題 Quantification of the ability of natural products to prevent herpes virus infection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medicines (Basel)	6. 最初と最後の頁 e64
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines7100064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 J.H. Kang, R. Toita, T. Kawano, M. Murata, and D. Asai	4. 巻 52
2. 論文標題 Design of substrates and inhibitors of G protein-coupled receptor kinase 2 (GRK2) based on its phosphorylation reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Amino Acids	6. 最初と最後の頁 863-870
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00726-020-02864-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 H. Sakagami, K. Fukuchi, D. Asai, S. Terakubo, H. Takemura, M. Horiuchi, T. Fujisawa, M. Suguro, K. Toeda, T. Yasui, H. Oizumi, and T. Oizumi	4. 巻 62
2. 論文標題 Rapid virus inactivation by alkaline extract of leaves of Sasa sp.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 New Food Industry	6. 最初と最後の頁 785-790
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 H. Sakagami, T. Furukawa, K. Satoh, S. Amano, Y. Iijima, T. Koshikawa, D. Asai, K. Fukuchi, H. Takemura, T. Kanamoto, and S. Yokose	4. 巻 8
2. 論文標題 Re-evaluation of chemotherapeutic potential of pyoktanin blue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicines (Basel)	6. 最初と最後の頁 e33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines8070033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Watanabe, R. Oikawa, T. Suzuki, H. Funabashi, D. Asai, Y. Hatori, H. Takemura, H. Yamamoto, and F. Itoh	4. 巻 35
2. 論文標題 Evaluation of a new point-of-care quantitative reverse transcription polymerase chain test for detecting severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J. Clin. Lab. Anal.	6. 最初と最後の頁 e23992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcla.23992	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K. Fukuchi, T. Koshikawa, D. Asai, M. Inomata, H. Sakagami, H. Takemura, T. Kanamoto, H. Aimi, and Y. Kikkawa	4. 巻 8
2. 論文標題 Lignosulfonate rapidly inactivates human immunodeficiency and herpes simplex viruses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medicines (Basel)	6. 最初と最後の頁 e56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/medicines8100056	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 D. Asai, N. Inoue, M. Sugiyama, T. Fujita, Y. Matsuyama, X. Liu, A. Matsushima, T. Nose, T. Costa, and Y. Shimohigashi	4. 巻 51
2. 論文標題 Direct evidence of edge-to-face CH/ interaction for PAR-1 thrombin receptor activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioorg. Med. Chem.	6. 最初と最後の頁 116498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2021.116498	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 D. Asai, J.H. Kang, and Y. Katayama	4. 巻 71
2. 論文標題 Old but still useful [γ - ³² P]ATP Development of peptide substrates for protein kinases by ³² P-based enzyme activity assay	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bunseki Kagaku	6. 最初と最後の頁 179-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2116/bunsekikagaku.71.179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y.T. Sato, D. Asai, K. Terada, J.H. Kang, T. Mori, T. Niidome, H. Nakashima, and Y. Katayama	4. 巻 51
2. 論文標題 A model of transcriptional activation of DNA by loosening of chromatin structure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 1109-1112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220392	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 M. Kajikawa, M. Hata, M. Ishimura, N. Imaizumi, M. Kimura, K. Miyano, T. Ose, D. Asai, S. Ishido, and T. Kanamoto	4. 巻 479
2. 論文標題 Importance of accessibility to the extracellular juxtamembrane stalk region of membrane protein for substrate recognition by viral ubiquitin ligase K5	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem. J.	6. 最初と最後の頁 2261-2278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20220288	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 T. Battulga, A. Dagaerbieke, C. Bai, D. Asai, T. Koshikawa, H. Takemura, K. Miyazaki, and T. Yoshida	4. 巻 528
2. 論文標題 Electrostatic interaction between sulfated polysaccharides and oligopeptides from viral envelope glycoproteins using surface plasmon resonance	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Carbohydr. Res.	6. 最初と最後の頁 108815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.carres.2023.108815	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 B. Mingxue, D. Asai, T. Koshikawa, H. Takemura, K. Miyazaki, and T. Yoshida	4. 巻 79
2. 論文標題 Synthesis and cytotoxic mechanism of sulfated alkyl oligosaccharides having potent anti-HIV activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J. Fiber Sci. Technol.	6. 最初と最後の頁 101-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2115/fiberst.2023-0010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 池田奈々、今関義経、梶川瑞穂、浅井大輔、金本大成
2. 発表標題 CRISPR/Cas9システムを用いた黄色ブドウ球菌溶血毒素産生の抑制
3. 学会等名 第104回日本細菌学会関東支部総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角咲希、霜鳥慈岳、小川熟人、宮腰哲雄、金本大成、浅井大輔
2. 発表標題 光学活性な3-メチル-4-アルカノリド類の合成と香気特性の評価
3. 学会等名 第65回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 相見光、吉川裕治、福地邦彦、浅井大輔、越川拓郎、坂上宏
2. 発表標題 リグニンスルホン酸塩によるウイルス不活性化に関する検討
3. 学会等名 第89回紙パルプ研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 霜鳥慈岳、小川熟人、宮腰哲雄、浅井大輔、金本大成
2. 発表標題 光学活性な3-メチル-4-ウンデカノリドの合成と香気特性
3. 学会等名 第66回香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計3件

産業財産権の名称 単純ヘルペス不活性化剤	発明者 相見光、進藤大輝、 坂上宏、福地邦彦、 浅井大輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-068146	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 ヒト免疫不全ウイルス不活性化剤	発明者 相見光、進藤大輝、 坂上宏、福地邦彦、 浅井大輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-068147	出願年 2021年	国内・外国の別 国内
産業財産権の名称 抗黄色ブドウ球菌剤及び化合物の使用	発明者 霜鳥慈岳・金本大 成・浅井大輔	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-10589	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	片山 佳樹 (Katayama Yoshiki)		
研究協力者	姜 貞勲 (Kang Jeong-Hun)		
研究協力者	チルコティ アシュトシュ (Chilkoti Ashtosh)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------