

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：41601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24570168

研究課題名(和文) ウイルス感染症克服に向けた糖鎖機能改変による革新的感染制御

研究課題名(英文) Innovative approach to control virus-infectious diseases by manipulation of glycan function

研究代表者

左 一八(Hidari, Kazuya)

会津大学短期大学部・その他部局等・教授

研究者番号：20260226

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)： デング、日本脳炎ウイルスの細胞内増殖およびその病態形成には宿主側因子が必須である。両ウイルス感染に関わる機能糖鎖を探索・分子最適化して用いることで、ウイルスの感染細胞内におけるウイルス増殖機構および病態形成機構を解明およびウイルス感染症制御に有用な物質的基盤を構築することを目的として研究を実施した。

本課題研究を通して、ウイルス粒子の成熟や細胞内取込に關与する糖鎖分子の同定、抗デングウイルス活性を示す食用キノコの同定、新規抗ウイルス剤の創出・最適化、遺伝子改変マウスを用いたウイルス組織指向性・病態形成機構の解明などの成果を挙げるとともに、抗デングウイルス剤リードとなる化合物を創出した。

研究成果の概要(英文)： Host factors are essential for virus maturation in cells and pathogenesis caused by dengue (DEN) and Japanese encephalitis (JE) virus infection. We executed the current research subject, the elucidation of molecular mechanisms on virus proliferation and pathogenic progression by structural optimization of functional glycans involved in these virus infection.

In summary, we characterized carbohydrate substrates which contribute to virus invasion and maturation inside host cells, found the anti-viral activity in an edible mushroom extract, generated a novel anti-viral agent, and identified putative a carbohydrate factor for virus tropism and pathogenic progression.

研究分野：糖鎖生物学、ウイルス学

キーワード：糖鎖生物学 ウイルス 感染症

### 1. 研究開始当初の背景

近年、インフルエンザウイルスをはじめとしてウイルスと受容体分子との相互作用、特に感染初期における糖鎖受容体との結合は糖鎖-リガンド分子間相互作用そのものであり、初期感染から病態形成に至る分子機構である。一方、ウイルスタンパク質の一部は宿主が有する糖鎖修飾機構により糖鎖が付加されて宿主認識、さらには病態形成に影響を及ぼすことが注目されている。しかしながらそのような機能糖鎖構造に関する知見は十分に得られていない。細胞内小器官に分布し、マイクロドメインを形成するスフィンゴ糖脂質をはじめとする糖鎖分子はウイルスタンパク質を含めた細胞内輸送に関わると予想されているが、その分子実体についてはほとんど解明されていなかった。

申請者はこれまでにウイルス-宿主間相互作用に関わる糖鎖分子の構造を解明し、その構造をもとに以下の糖鎖機能制御ならびに特異的検出プローブを創出してきた。

研究代表者は本研究開始時において既に予試験により、特定の宿主糖鎖合成酵素阻害剤が細胞内でのウイルス増殖を強力に抑制すること、さらにウイルスタンパク質の特定部位のN-結合型糖鎖修飾、とりわけ末端シアル酸残基の有無が感染症の病態形成、特に重症化に關与する可能性を見出していた。

そこで、これらのプローブを宿主細胞における糖鎖機能改変に適用するとともに、特定糖鎖を欠失した糖鎖機能改変モデル動物(マウス)を用いて、ウイルス増殖過程に関わる宿主側因子としての糖鎖修飾の分子実体を明らかにし、ウイルス感染症の病態形成機構を解明すること、さらに糖鎖機能制御プローブの分子最適化により、従来の概念にはない宿主糖鎖改変による革新的なウイルス感染症の制御・制圧のための物質基盤を構築することを目指して研究に着手した。

### 2. 研究の目的

デング(DENV)・日本脳炎(JEV)ウイルスの細胞内増殖およびその病態形成には宿主側因子が必須である。しかしその分子実体は十分に解明されていない。宿主糖鎖分子は細胞内の様々な部位に局在しており、感染時、ウイルスタンパク質と特異的な相互作用をしていると予想される。

本研究では、宿主糖鎖合成酵素を標的とする阻害剤を含む複数の糖鎖機能改変プローブを化学合成あるいは天然資源から探索・分子最適化して用いることで、ウイルス感染における糖鎖分子の機能および糖鎖修飾の生理学的意義を明らかにする。さらに両ウイルス病態発現の分子機構の解明および感染症制御に有用な物質的基盤を構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究では、細胞内糖鎖修飾プロセスに着

目し、ウイルス感染に直接・間接的に関わる機能糖鎖を、糖鎖機能制御プローブを適用することにより包括的に解明し、デング(DENV)・日本脳炎(JEV)両ウイルスの感染細胞内におけるウイルス増殖機構および病態形成機構を解明する。

長崎大学熱帯医学研究所ウイルス学分野の森田公一教授を主たる共同研究者として熱帯医学研究所の有するウイルス資源を有効に活用する。糖合成化学分野、コンピュータサイエンス分野の研究者、ならびにDENVとJEVの流行地域であるマレーシア・マラヤ大学との連携を新たに構築し、同大学付属キノコ研究所が有する世界有数の天然キノコ資源を活用して新規糖鎖改変プローブの探索を行う。連携・協力研究者が有するウイルス学研究技術をはじめとする異分野技術・知識と研究代表者が構築してきた糖鎖生物学技術・知見に、遺伝子工学、抗体工学的手法を融合させることによる連携研究体制を構築することで研究を推進する。

世界的規模で流行するDENVとJEVについて、具体的には3カ年を通じて、以下の項目から構成される。本研究で取り上げる2種類のウイルスは特徴的な組織指向性および病態を示す。これらのウイルス感染症の病態形成の分子機構の解明、および従来にはないウイルス増殖阻害化合物を創出する。

(1)シアル酸を含む糖鎖修飾を特異的に検出する単クローン抗体(クローンHYB4)を用いて、感染モデルマウスにおけるウイルスNS1タンパク質糖鎖修飾の構造変化とウイルス増殖性(重症度)との関連をin vivoで解析する。

(2)糖鎖機能制御プローブとして特定の糖鎖合成酵素阻害剤を用いて、宿主糖鎖分子の細胞での発現を制御し、DENVとJEV増殖過程に関わる糖鎖分子の機能を解析する。

(3)糖鎖機能制御プローブを新たに天然資源より探索する。これまでに同定したプローブ分子と標的タンパク質との相互作用を、分子モデリング・シュミレーション法により分子最適化を進め多様な糖鎖機能制御プローブを創出する。

(4)受容体候補分子であるコンドロイチン硫酸E欠失マウスを用いて、該当分子のin vivoでの病態形成に関わる機能を解析する。異なる病原性を示すウイルス株による感染実験を行い、DENVとJEV感染症の発症、重症化へのプロセスの分子機構を解明する。

### 4. 研究成果

本課題研究では、デングウイルスおよび日本脳炎ウイルス感染に直接・間接的に関わる糖鎖機能を改変するプローブを化学合成あるいは天然資源から探索・分子最適化して用いることで、感染細胞におけるウイルス増殖機構・病態形成機構を解明するとともに、両ウイルス感染症制御に有用な物質的基盤を構築することを目的として研究を実施した。

本課題の研究成果は以下に示す。

#### 1. 細胞内糖脂質のデングウイルスおよび日本脳炎ウイルス感染過程に関わる機能

糖脂質生合成阻害剤および糖脂質欠損マウス胎児由来繊維芽細胞を用いて検討した。その結果、細胞内糖脂質の低下あるいは欠損によりウイルス侵入効率に違いは認められない一方で、細胞外へのウイルス粒子の放出に著しい低下を認めた。以上のことから、細胞内糖脂質がデングウイルスならびに日本脳炎ウイルスの増殖に必須であることが示されるとともに、ウイルス粒子の成熟、細胞外放出に重要な役割を担っていることが示された。従来、細胞内糖脂質がウイルス粒子の成熟・細胞外放出に直接かかわる知見はなく、今回得られた成果は、新たなウイルス感染機構を示唆するものである。

#### 2. 糖鎖機能改変プローブの探索・性状解析

オオヒラタケ熱水抽出物中にきわめて高い抗デングウイルス活性を検出した ( $IC_{50}$  = 約 0.01 mg/ml)。感染阻害効果はウイルス感染後の細胞を処理することによって認められたことから、ウイルスの複製過程を阻害していることが示唆された。熱水処理により容易に抽出できることから、熱安定性があること、ウイルス感染後期過程に作用することから、本抽出液中に含まれる成分は、新たな抗デングウイルス剤リードとなる可能性がある。

#### 3. ウイルス NS1 タンパク質修飾糖鎖の構造と機能解析

感染個体において糖鎖修飾を受けたウイルス NS1 タンパク質の血中濃度と重症度(デング出血熱)が相関することが知られている。NS1 タンパク質について、130 番の N-結合型糖鎖は特徴的にシアル酸を含むこと、および NS1 の Heparin に対する結合に対して抑制的に機能することを明らかにした。NS1 の肝細胞への取込は、デング出血熱への重篤化にかかわる可能性が報告されており、NS1 に付加されたシアル酸含有糖鎖依存的に取込む新たな分子の存在が示唆された。

#### 4. 糖鎖機能改変プローブの分子最適化

デングウイルス E タンパク質との結合およびウイルス増殖阻害作用が明らかにされているオクチルグルコシドをリードとして糖鎖機能制御プローブ誘導体ライブラリーを構築し、デングウイルス感染阻害活性を指標に探索を行った結果、Octyl-2-O-sulfo  $\beta$ -D-glucuronic acid を同定した ( $IC_{50}$  値 = 約 0.1 mM)。さらに X-線結晶構造解析データ (PDB: 1OKE) を利用して、デングウイルス E タンパク質上の疎水性ポケットとこの化合物との相互作用を、コンピュータモデリング手法を用いて解析することで、阻害メカニズムを分子レベルで明らかにするとともに、本化合物が膜融合を標的とする新規抗デングウイルス剤リードとなる可能性を示した。

#### 5. 受容体糖鎖改変マウスを用いたウイルス感染機構の解明

コンドロイチン硫酸 E (CSE) は哺乳動物

の生体内に広く分布しており、脳内では神経細胞に特徴的に発現している。CSE 合成酵素遺伝子欠損 (CSE-KO) マウスに対する日本脳炎ウイルス感染を行った。その結果、CSE-KO マウスでは有意差は得られなかったものの野生型マウスに比べて生存率の延長傾向が認められた。CSE は脳神経系へのウイルス感染に対して促進的な因子として機能していることが示唆された。

#### 6. 計算科学的アプローチにより糖鎖機能制御プローブの更なる構造最適化

デングウイルスの細胞表面への結合・侵入を阻害する化合物 (プローブ分子) である methyl-3-O-sulfo  $\alpha$ -D-glucuronic acid および Octyl-2-O-sulfo  $\beta$ -D-glucuronic acid によるウイルス E タンパク質の構造変化について、熱力学的シミュレーションなどの計算科学的アプローチによる解析を行い、E タンパク質の安定性を変化させる可能性を示した。さらに、JEV 神経弱毒性株と強毒性株の CSE に対する結合性の違いについて検討を行い、ウイルス E タンパク質上の 123 番のアミノ酸が、Ser (Mie-41 株) Arg (Beijing-1 株) への 1 アミノ酸置換することにより脳神経系に存在する CSE との結合性が上昇し、神経細胞への感染効率が上昇する可能性を示した。

本課題研究を通して、(1) 細胞内糖脂質がウイルス粒子の成熟に関与する新たなウイルス感染機構、(2) 高い抗デングウイルス活性を示す食用キノコ同定、(3) NS1 タンパク質糖鎖末端シアル酸構造の同定とシアル酸依存的細胞内ウイルス粒子取込機構、(4) 糖合成化学およびコンピュータ科学連携による新規 DENV 細胞内侵入阻害剤創出、(5) 遺伝子改変マウスを用いたウイルス感染に関わる CSE 機能解明、(6) 計算科学的アプローチによる侵入阻害剤構造最適化、(7) JEV の神経組織指向性・病原性への CSE の関与などについて成果を挙げた。

本研究では、糖合成化学およびコンピュータ科学の技術・知見を連携させることにより、未だ十分に解明されていないデングウイルス感染初期過程におけるウイルス-宿主因子間相互作用、特にウイルス膜-宿主細胞膜間融合機構、ならびに病態形成機構分子レベルでの解明に貢献した。創出された化合物は現在臨床で有効な薬剤がない両ウイルス感染症に対する抗ウイルス剤リード化合物となることが期待される。さらに CSE 欠失マウスにおける日本脳炎ウイルスの脳内感染における糖鎖分子機能の *in vivo* 解析から、生体内糖鎖分子のウイルス感染における機能を動物レベルで理解することに貢献した。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 10 件)

Tomoko Abe, Ayumi Sando, Fumiteru Teraoka, Tadamune Otsubo, Kouichi Morita, Hiroaki Tokiwa, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki, Kazuya I.P.J. Hidari: Computational design of a

sulfoglucuronide derivative fitting into a hydrophobic pocket of dengue virus E protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 449 (1), 32–37 (2014) doi:10.1016/j.bbrc.2014.04.122

Tohru Yoneyama, Chikara Ohyama, Shingo Hatakeyama, Shintaro Narita, Tomonori Habuchi, Takuya Koie, Kazuyuki Mori, Kazuya I.P.J. Hidari, Maho Yamaguchi, Takashi Suzuki, Yuki Tobisawa: Measurement of aberrant glycosylation of prostate specific antigen can improve specificity in early detection of prostate cancer.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 448 (4), 390–396 (2014) doi:10.1016/j.bbrc.2014.04.107

Makoto Ogata, Hirotaka Uzawa, Kazuya I.P.J. Hidari, Takashi Suzuki, Enoch Y. Park, Taichi Usui: Facile Synthesis of Sulfated Sialoglycopolypeptides with a  $\gamma$ -Polyglutamic Acid Backbone as Hemagglutinin Inhibitors against Influenza Virus.

*J. Appl. Glycosci.*, 61 (1), 1–7 (2014)  
doi: 10.5458/jag.jag.JAG-2013\_005

Kazuya I.P.J. Hidari, Maho Yamaguchi, Fumihiko Ueno, Tomoko Abe, Kazuhiro Yoshida, Takashi Suzuki: Influenza virus utilizes N-linked sialoglycans as receptors in A549 cells.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 436 (3), 394–399 (2013) doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.112

Akira Minami, Hiroshi Matsushita, Yuuki Horii, Daisuke Ieno, Yukino Matsuda, Masakazu Saito, Hiroaki Kanazawa, Yuriko Ohyama, Akihiko Wakatsuki, Atsushi Takeda, Kazuya I.P.J. Hidari, Vikineswary Sabaratnam, Takashi Suzuki: Improvement of Depression-Like Behavior and Memory Impairment with the Ethanol Extract of *Pleurotus eryngii* in Ovariectomized Rats.

*Biol. Pharm. Bull.* 36 (12), 1990–1995 (2013)  
doi.org/10.1248/bpb.b13-00657

Kazuya I.P.J. Hidari, Tomoko Abe, Takashi Suzuki: Carbohydrate-Related Inhibitors of Dengue Virus Entry.

*Viruses* 5 (2), 605–618 (2013)  
doi: 10.3390/v5020605

Tomohiro Nohara, Akihiro Imamura, Maho Yamaguchi, Kazuya I.P.J. Hidari, Takashi Suzuki, Tatsuya Komori, Hiromune Ando, Hideharu Ishida, Makoto Kiso: Design and Synthesis of a Novel Ganglioside Ligand for Influenza A Viruses.

*Molecules* 17 (8), 9590–9602 (2012)  
doi: 10.3390/molecules17089590

Kazuya I.P.J. Hidari, Kiyoshi Ikeda, Ipppei Watanabe, Tomoko Abe, Ayumi Sando, Yuji Itoh,

Hiroaki Tokiwa, Kouichi Morita, Takashi Suzuki: 3-O-sulfated glucuronide derivative as a potential anti-dengue virus agent.

*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 424 (3), 573–578 (2012) doi: 10.1016/j.bbrc.2012.07.002

Kei-ichi Watanabe, Kazuya I.P.J. Hidari, Takashi Suzuki: Cold-shock Protein Expression System Facilitates the Solubility of Human ST6Gal I in *Escherichia Coli*.

*Open Glycosci.* 5, 13–18 (2012)  
doi: 10.2174/1875398101205010013

Takashi Yamanaka, Manabu Nemoto, Hiroshi Bannai, Koji Tsujimura, Takashi Kondo, Tomio Matsumura, Masanori Muranaka, Takanori Ueno, Yuta Kinoshita, Hidekazu Niwa, Kazuya I.P.J. Hidari, Takashi Suzuki: No evidence of horizontal infection in horses kept in close contact with dogs experimentally infected with canine influenza A virus (H3N8).

*Acta Vet. Scand.* 54, 25 (2012)  
doi: 10.1186/1751-0147-54-25

〔学会発表〕(計36件)

上野史彦、都竹真帆、疋田智也、左一八、横山英志、橋本博、鈴木隆：抗Sia 2-3結合糖鎖特異的抗体糖鎖認識メカニズム  
日本薬学会第135年会(神戸)、2015年3月27日

山藤歩、安倍智子、左一八、寺岡文照、大坪忠宗、鈴木隆、池田潔、森田公二、常盤広明：高精度第一原理計算を用いた新規抗 Dengue ウイルス阻害剤に対する理論的研究  
日本薬学会第135年会(神戸)、2015年3月27日

寺岡文照、安倍智子、左一八、鈴木隆、常盤広明、大坪忠宗、池田潔：新規 Dengue ウイルス感染阻害剤の合成(V)  
日本薬学会第135年会(神戸)、2015年3月27日

寺岡文照、安倍智子、左一八、鈴木隆、常盤広明、大坪忠宗、池田潔：新規 Dengue ウイルス感染阻害剤の合成研究(IV)  
第32回メディシナルケミストリーシンポジウム(神戸)、2014年11月27日

上野史彦、都竹真帆、疋田智也、左一八、鈴木隆：抗シアロ糖鎖単クローン抗体の糖鎖認識性と利用法  
日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会2014(静岡)  
2014年11月9日

川上智恵子、寺岡文照、石原友貴、須々木由美、安倍智子、左一八、鈴木隆、大坪

忠宗、池田 潔：新規 Dengue 熱ウイルス感染阻害剤の合成研究 3  
第 53 回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会（広島）  
2014 年 11 月 8 日

上野史彦、都竹真帆、足田智也、左 一八、鈴木 隆：Characterization of the anti-ganglioside containing  $\alpha$ 2,3 sialic acid linkage monoclonal antibodies  
The 2nd International Conference on Pharma and Food  
第 2 回薬食国際カンファレンス（静岡）2014 年 11 月 6 日

渡邊一平、左 一八、前田 浩、鈴木 隆：新規コンドロイチン硫酸 E 単クローン抗体の糖鎖認識  
第 87 回日本生化学大会（京都）2014 年 10 月 18 日

左 一八、鈴木 隆、安倍 智子、野口 博司、梅原 薫、森田 公二：キノコからのフラビウイルス感染増殖阻害活性成分の同定および性状解析  
平成 25 年度 熱帯医学研究拠点研究成果報告会（東京）2014 年 10 月 9 日

渡邊一平、左 一八、前田 浩、鈴木 隆：コンドロイチン硫酸 E を特異的に認識する新規単クローン抗体の作製  
第 33 回日本糖質学会年会（名古屋）2014 年 8 月 10 日

左 一八、鈴木 隆、森田公二：コンドロイチン硫酸 E (CSE) 欠失マウスにおける日本脳炎ウイルス感染  
第 49 回日本脳炎ウイルス生態学研究会（山口）2014 年 5 月 16 日

山藤 歩、安倍智子、Karl N Kirschner、横江弘雅、津吹政可、鈴木 隆、池田 潔、左 一八、常盤広明：Dengue 熱ウイルス感染症の新規抗ウイルス薬の理論的設計・開発  
日本薬学会第 134 年会（熊本）2014 年 3 月 29 日

寺岡文照、安倍智子、左 一八、鈴木 隆、大坪忠宗、池田 潔：新規 Dengue 熱ウイルス感染阻害剤の合成研究  
第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム（広島）2013 年 11 月 21 日

山藤 歩、Karl K Kirschner、左 一八、池田 潔、横江弘雅、津吹政可、常盤広明：新規 Dengue 熱ウイルス感染症治療薬の理論的設計・開発  
第 31 回メディシナルケミストリーシンポジウム（広島）2013 年 11 月 20 日

安倍智子、左 一八、梅原 薫、Vikineswary S. Sabaratnam、森田公二、野口博司、鈴木 隆：オオヒラタケ熱水抽出物による Dengue 熱ウイルス感染阻害  
第 61 回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013 年 11 月 11 日

山藤 歩、伊東祐仁、Karl N. Kirchner、左 一八、池田 潔、鈴木 隆、常盤広明：Dengue 熱ウイルス感染症の新規薬剤の理論解析及び新規リード化合物の設計  
第 61 回日本ウイルス学会学術集会（神戸）2013 年 11 月 10 日

安倍 智子、左 一八、梅原 薫、Vikineswary S. Sabaratnam、森田 公二、野口 博司、鈴木 隆：オオヒラタケ熱水抽出物に含まれる Dengue 熱ウイルス成分の探索と性状解析  
第 18 回静岡健康・長寿学術フォーラム（静岡）2013 年 11 月 1 日

安倍智子、左 一八、梅原 薫、Vikineswary S. Sabaratnam、森田公二、野口博司、鈴木 隆：抗 Dengue 熱ウイルス活性を有するキノコ成分の性状解析  
第 86 回日本生化学大会（横浜）2013 年 9 月 12 日

山中隆史、丹羽秀和、根本 学、辻村行司、坂内 大、近藤高志、左 一八、鈴木 隆：馬に呼吸器感染する細菌由来のノイラミニダーゼ活性の馬インフルエンザウイルスへの影響  
第 27 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム（札幌）2013 年 6 月 30 日

左 一八、山口真帆、上野史彦、鈴木 隆：抗 Sial2-3 糖鎖抗体を用いたインフルエンザウイルス受容体の性状解析  
第 27 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム（札幌）2013 年 6 月 28 日

②山口真帆、左 一八、鈴木 隆：Sial2-3 糖鎖の免疫学的検出系の確立およびインフルエンザ受容体研究への応用  
第 85 回日本生化学大会（福岡）2012 年 12 月 16 日

②安倍智子、左 一八、渡邊一平、池田 潔、森田公二、鈴木 隆：Dengue 熱ウイルス感染阻害活性を有する糖鎖分子の構造とその作用機構  
第 85 回日本生化学大会（福岡）2012 年 12 月 16 日

③左 一八：インフルエンザウイルス受容体糖鎖認識と異種間感染  
第 85 回日本生化学大会（福岡）2012 年 12 月 15 日

②④ Maho Yamaguchi, Kazuya I.P.J. Hidari, Takashi Suzuki: Characterization of a new monoclonal antibody which specifically recognizes Siaα2-3 glycan  
The 1st International Conference on Pharma and Food (Shizuoka), 16 November, 2012

②⑤ Tomoko Abe, Kazuya I.P.J. Hidari, Ipppei Watanabe, Kiyoshi Ikeda, Kouichi Morita, Takashi Suzuki: Identification and characterization of anti-dengue virus agents  
The 1st International Conference on Pharma and Food (Shizuoka), 16 November, 2012

②⑥ 安倍智子、左 一八、渡邊一平、池田 潔、森田公二、鈴木 隆：抗 Dengue ウイルス剤の探索および性状解析  
第 60 回日本ウイルス学会学術集会（大阪）  
2012 年 11 月 13 日

②⑦ 山口真帆、左 一八、鈴木 隆：抗 Siaα2-3 糖鎖抗体を用いたインフルエンザウイルス受容体探索研究  
第 60 回日本ウイルス学会学術集会（大阪）  
2012 年 11 月 13 日

②⑧ 山口 真帆、左 一八、鈴木 隆：新規 Siaα2-3 糖鎖検出プローブ  
第 31 回日本糖質学会年会（鹿児島）  
2012 年 9 月 18 日

②⑨ 山藤 歩、伊東祐仁、Karl N Kirchner、左 一八、池田 潔、鈴木 隆、常盤広明：Dengue ウイルス感染阻害剤の結合サイト解析  
第 31 回日本糖質学会年会（鹿児島）  
2012 年 9 月 18 日

③⑩ 左 一八、池田 潔、安倍智子、渡邊一平、森田公二、鈴木 隆：Dengue ウイルス感染を阻害する硫酸化糖鎖分子  
第 31 回日本糖質学会年会（鹿児島）  
2012 年 9 月 18 日

③⑪ 安倍智子、左 一八、渡邊一平、池田 潔、森田公二、鈴木 隆：Dengue ウイルス NS1 タンパク質糖鎖の生化学的性状  
糖鎖科学中部拠点 第 10 回若手のカフォーラム（静岡）  
2012 年 9 月 6 日

③⑫ 山口真帆、左 一八、鈴木 隆：新規 Siaα2-3 結合型シアロ糖鎖検出プローブを用いたインフルエンザウイルス受容体探索  
糖鎖科学中部拠点 第 10 回若手のカフォーラム（静岡）  
2012 年 9 月 6 日

③⑬ Maho Yamaguchi, Kazuya I.P.J. Hidari, Takashi Suzuki: Development of a new detection probe for sialo-glycans with Siaα2-3  
The 26th Carbohydrate Symposium (ICS2012) (Madrid, Spain), 25 July, 2012

③⑭ Kazuya I.P.J. Hidari, Maho Yamaguchi, Takashi Suzuki: Antiviral activity of sulfated glucuronide derivative targeting dengue virus E protein  
The 26th Carbohydrate Symposium (ICS2012) (Madrid, Spain), 23 July, 2012

③⑮ 左 一八、山口真帆、鈴木 隆：Siaα2-3 型シアロ糖鎖を認識する単クローン抗体  
第 26 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム（裏磐梯）  
2012 年 5 月 26 日

③⑯ 左 一八、吉野宏毅、山中隆史、鈴木 隆：イヌインフルエンザウイルス受容体糖鎖認識  
第 26 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム（裏磐梯）  
2012 年 5 月 25 日

#### 〔産業財産権〕

出願状況（計 2 件）  
名称：前立腺癌の検出に有用な単クローン抗体およびその抗体をコードする遺伝子  
発明者：左 一八、鈴木 隆、上野史彦  
権利者：公立大学法人会津大学  
種類：特許  
番号：2014-225019  
出願年月日：2014 年 11 月 5 日  
国内外の別：国内

名称：前立腺癌と前立腺肥大を識別するための方法およびキット  
発明者：大山 力、米山 徹、飛澤悠葵、畠山真吾、鈴木 隆、左 一八、山口真帆  
権利者：国立大学法人弘前大学、静岡県公立大学法人  
種類：特許  
番号：2012-226489  
出願年月日：2012 年 10 月 12 日  
国内外の別：国内

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

左 一八（ひだり かずや）  
会津大学短期大学部食物栄養学科・教授  
研究者番号：20260226

##### (3) 連携研究者

森田公一（もりた こういち）  
長崎大学熱帯医学研究所・教授  
研究者番号：40182240

池田 潔（いけだ きよし）  
広島国際大学薬学部・教授  
研究者番号：40168125

常盤広明（ときわ ひろあき）  
立教大学理学部・教授  
研究者番号：10221433