

平成 31 年 4 月 17 日現在

機関番号：23803

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05644

研究課題名(和文) シアリダーゼの局所イメージング新技术を利用したインフルエンザNA研究の新展開

研究課題名(英文) New progress of influenza NA study by using new technique of sialidase fluorescence imaging

研究代表者

高橋 忠伸 (Takahashi, Tadanobu)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：20405145

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 18,900,000円

研究成果の概要(和文)：ノイラミニダーゼの酵素活性の蛍光イメージング剤BTP3-Neu5Acは、A型・B型インフルエンザウイルスや一部のパラミクソウイルスとそれらの感染細胞に発現する酵素活性を蛍光イメージングできた。抗インフルエンザ薬(ノイラミニダーゼ阻害薬)に耐性化したインフルエンザウイルスやその感染細胞を選択的にイメージングする手法を開発した。この薬剤耐性を短時間で高感度に検出する簡易法を開発した。BTP3-Neu5Acを高性能化する構造改良基盤を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

A型・B型インフルエンザウイルスや一部のパラミクソウイルスが持つノイラミニダーゼの酵素活性の存在位置を蛍光イメージングする新技术であり、ノイラミニダーゼ機能の新たな解析手法である。この技術の応用法として開発した、抗インフルエンザ薬(ノイラミニダーゼ阻害薬)の耐性検出法は、薬剤耐性インフルエンザウイルスの監視や疫学情報の取得に貢献する。このイメージング技術の向上は、ウイルス感染を酵素活性という新たな視点から解析する手法を提供してウイルス研究を開拓・効率化させる。

研究成果の概要(英文)：BTP3-Neu5Ac is a fluorescent imaging reagent for visualizing an enzymatic activity of neuraminidase and was able to histochemically visualize the activity expressed on influenza A and B viruses, some paramyxoviruses, and their infected cells. We developed an imaging method for selectively visualizing viruses and their infected cells possessing a resistance against anti-influenza drug (neuraminidase inhibitor). We also developed an easy and speedy method for sensitively detecting the drug resistance. We established a foundation for structure modifications that could improve properties of BTP3-Neu5Ac.

研究分野：医歯薬学

キーワード：シアリダーゼ 薬 薬剤耐性 ノイラミニダーゼ イメージング 蛍光 インフルエンザウイルス パラミクソウイルス 抗インフルエンザ

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

A 型・B 型インフルエンザウイルスの表面やその感染細胞には、ノイラミニダーゼ (NA) と呼ばれる加水分解酵素が発現する。NA は、ウイルスが受容体として結合するシアル酸を、糖鎖の末端から切断するシアリダーゼ活性を示す。臨床で今まで使用されてきた抗インフルエンザ薬は NA 阻害薬である。NA 阻害薬は、シアリダーゼ活性を阻害することでウイルス増殖を抑える。2007 年に出現した抗インフルエンザ薬オセルタミビルに耐性化したインフルエンザウイルスは、2008~9 年までに世界中に拡大した。これ以降、2009 年パンデミックに由来するウイルスも一定割合で薬剤耐性が検出されている。このような背景から、NA 阻害薬に耐性化したインフルエンザウイルスの監視が重要視されてきた。代表者らは、インフルエンザウイルス NA のシアリダーゼ活性の性状を決めるアミノ酸残基の同定や、ウイルス増殖および流行との関係について研究してきた (文献番号①、②)。さらに、NA のシアリダーゼ活性の性状や加水分解酵素を解析するための検出法も開発してきた (文献番号②、③、④)。NA 検出法の研究過程で、代表者らは、NA のシアリダーゼ活性を蛍光イメージングする新技術を開発した (引用文献⑤)。疎水性の緑色蛍光物質のベンゾチアゾリルフェノール誘導体 BTP3 は、局所に沈着して組織化学的に蛍光染色する性質を示す。BTP3 にシアル酸 (N-アセチルノイラミン酸、Neu5Ac) を結合させることで蛍光がオフ制御されると共に水溶性化された BTP3-Neu5Ac となる。NA のシアリダーゼ活性により Neu5Ac が切断されると、その活性の存在部位に BTP3 が沈着して蛍光イメージングされる (図 1)。BTP3-Neu5Ac は、固定化を必要とせず、ウイルス吸着部位や感染細胞を簡易、迅速に蛍光イメージングできる。また BTP3-Neu5Ac は、パラミクソウイルスでシアリダーゼ活性を示すばっ菌類病原ウイルスのセンダイウイルスや、鳥類病原ウイルスのニューカッスル病ウイルスの感染細胞も蛍光イメージングできる (引用文献⑥、⑦)。

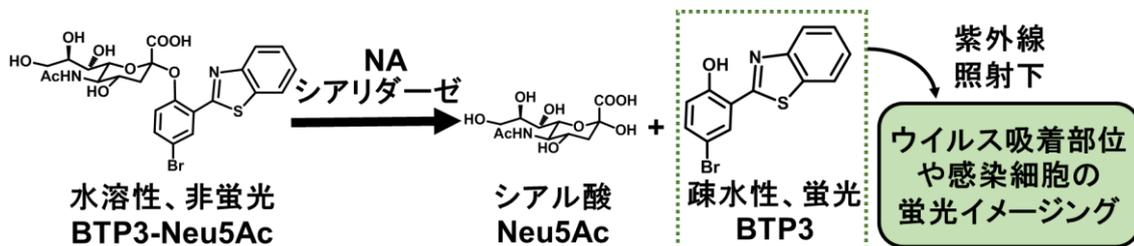


図 1. BTP3-Neu5Ac による NA のシアリダーゼ活性の蛍光イメージング原理

2. 研究の目的

新しい検出技術は、学術研究に新しい解析視点を提供するものと期待される。BTP3-Neu5Ac による蛍光イメージングは、NA のシアリダーゼ活性の局在検出法や感染機構におけるシアリダーゼ活性の新たな機能解析法につながる技術である。本研究は、シアリダーゼ活性を蛍光イメージングする新技術の応用法の開発と高性能化を行うことで、ウイルスおよび NA の研究を新展開させるツールの開発をめざす。

3. 研究の方法

(1) インフルエンザウイルス以外のヒト病原ウイルスの蛍光イメージング

シアリダーゼ活性を示すパラミクソウイルスでヒト病原ウイルスとして、おたふく風邪ウイルスとヒトパラインフルエンザウイルスを使用した。おたふく風邪ウイルスは、アフリカミドリザル腎由来 Vero 細胞に感染させ、48 時間培養後の感染細胞を、等張リン酸緩衝液中で 10 μ M BTP3-Neu5Ac、37°C、15 分間反応させた。ヒトパラインフルエンザウイルスの血清 1 型と 3 型は、アカゲザル腎由来 LLCMK2 細胞に感染させ、48 時間培養後の感染細胞を、pH 4.5 に塩酸で用事調整した無血清培地中で 25 μ M BTP3-Neu5Ac、37°C、15 分間反応させた。BTP3-Neu5Ac は、共同研究者の広島国際大学薬学部の池田潔先生と大坪忠宗先生に合成していただいた。

(2) 薬剤 (NA 阻害薬) 耐性インフルエンザウイルスの新しい検出分離法

2008~2009 年の A 型インフルエンザウイルス流行株でオセルタミビル耐性 A/Shizuoka/738/2008 H1N1 株と薬剤感受性 A/Shizuoka/838/2009 H1N1pdm 株を使用した。インフルエンザウイルスの研究や分離培養に使用されるイヌ腎由来 MDCK 細胞にウイルスを感染させ、無血清培地で 12 時間培養した。薬剤耐性ウイルス感染細胞は薬剤耐性 NA を発現するため、薬剤の存在下でさえシアリダーゼ活性を維持するものと予想された。感染細胞に 20 μ M BTP3-Neu5Ac と 100 nM 抗インフルエンザ薬 (オセルタミビルまたはザナミビル) を同時に添加して、37°C、10 分間反応させた。A/Shizuoka/738/2008 H1N1 株と A/Shizuoka/838/2009 H1N1pdm 株を同感染価で混合感染させた MDCK 細胞に、アセチル化トリプシン (2 μ g/ml) を添加した無血清アガロースゲル培地を重層し、ゲルが固化後に逆さまにして 37°C、48 時間培養した。アガロースゲル培地上に 2 mM BTP3-Neu5Ac と 1 μ M オセルタミビルの混合液を滴下し、37°C、1 時間反応させた。紫外線照射下、蛍光イメージングされた薬剤耐性ウイルスの感染細胞集団からウイルス株を分離した。ウイルス株の薬剤耐性を判定するため、NA 上のオセルタミビル耐性を決定する His275Tyr 置換を RT-PCR によって遺伝子検出した。

(3) 薬剤 (NA 阻害薬) 耐性インフルエンザウイルスの簡易迅速・高感度検出法

高感度化のための簡易迅速ウイルス濃縮法を検討し、本検出系で最も扱いやすかったポール社ナノセップ遠心ろ過デバイス (MWC0 300K) を採用した。このデバイスは、フィルター膜を簡単に取り外して、96 ウェルマイクロプレートのウェル内に挿入することができる。ウイルス液を 1 分間遠心濃縮したフィルターを BTP3-Neu5Ac にて蛍光イメージングした。さらに高感度化のため、A 型インフルエンザウイルス株の A/PR/8/1934 H1N1 株と A/Memphis/1/1971 H3N2、B 型インフルエンザウイルス株の B/Lee/1940 を使用して、シアリダーゼ反応条件の温度、pH、Ca²⁺ 濃度の最適化を行った。最終的に、ウイルス液 100 μ l の遠心濃縮 1 分間、フィルター膜上に 100 μ M BTP3-Neu5Ac 50 μ l を添加してシアリダーゼ反応 (pH 6.5、56°C、50 mM Ca²⁺) を 15 分間行い、フィルター膜をマイクロプレートのウェル内に挿入して紫外線照射下でウイルスを蛍光検出した。ウイルスの薬剤耐性を高感度に検出するために、100 μ M BTP3-Neu5Ac と 1 μ M NA 阻害薬の混合液 50 μ l によるシアリダーゼ反応を行った。今回開発した検出系と市販のインフルエンザ診断薬との間で、同一ウイルスの希釈倍数を基準に検出感度を比較した。インフルエンザウイルス以外にシアリダーゼ活性を示すヒト病原ウイルスのおたふく風邪ウイルス、ヒトパラインフルエンザウイルス 1 型、ヒト呼吸器病原菌の肺炎球菌 (*Streptococcus pneumoniae*、*S. pneumoniae*) の検出を試みた。

(4) 高性能蛍光イメージング剤の開発

蛍光染色の明るさ、局所染色精度を向上させる BTP3-Neu5Ac の構造改良を行った。構造改良は、広島国際大学薬学部池田潔先生と大坪忠宗先生との共同研究である。BTP3 構造に、直鎖状の飽和炭化水素鎖、または不飽和炭化水素鎖を導入した。炭素数 (5、8、9 個)、飽和・不飽和 (二重結合、三重結合)、導入位置によるインフルエンザウイルス感染細胞の蛍光イメージングへの影響を検討した。

4. 研究成果

(1) インフルエンザウイルス以外のヒト病原ウイルスの蛍光イメージング

BTP3-Neu5Ac は、おたふく風邪ウイルス感染細胞 (引用文献⑧) やヒトパラインフルエンザウイルス (1 型と 3 型) 感染細胞 (引用文献⑨) の蛍光イメージングに利用できた。ヒトパラインフルエンザウイルスのシアリダーゼ活性は pH 4~5 の酸性条件下で高く、pH 5 を超えると著しく低下する。BTP3 は酸性条件でも安定に蛍光を発するため、ヒトパラインフルエンザウイルスの酸性条件で発揮されるシアリダーゼ活性に対しても蛍光イメージングが可能であった。

(2) 薬剤 (NA 阻害薬) 耐性インフルエンザウイルスの新しい検出分離法

オセルタミビル存在下で BTP3-Neu5Ac を反応させると、A/Shizuoka/738/2008 株感染細胞のみが蛍光イメージングされた。薬剤耐性ウイルス感染細胞のみを選択的に蛍光イメージングする方法を確立した。A/Shizuoka/738/2008 株と A/Shizuoka/838/2009 株を同感染価で混合感染させた細胞にアガロースゲルを重層して培養した。オセルタミビル存在下で BTP3-Neu5Ac と反応させると、薬剤耐性ウイルスの感染細胞集団のみを選択的にライブイメージングできた (図 2)。蛍光化された感染細胞集団から 24 個のウイルス株を分離して、薬剤耐性のアミノ酸置換 (His275Tyr) を遺伝子検出したところ、24 株すべてに薬剤耐性 275Tyr が確認された。2 株で薬剤感受性 275His が同時に検出され、蛍光化されていない感染細胞集団との混在があった。ウイルス株の混在に関する問題は、最初のウイルス感染量を下げることで回避できると予想される。薬剤耐性ウイルス株の選択的で高効率な分離法を新たに確立した (引用文献⑩)。



図 2. 薬剤感受性株と薬剤耐性株の混合感染における耐性株の感染細胞のライブイメージング

(3) 薬剤 (NA 阻害薬) 耐性インフルエンザウイルスの簡易迅速・高感度検出法

3 株のシアリダーゼ活性における Ca²⁺濃度 (図 3A)、温度 (図 3B) の条件を検討した。NA 構造の安定化に關与するとされる Ca²⁺濃度は 50 mM を選択した。50 mM Ca²⁺濃度下の反応温度は、3 株のシアリダーゼ活性共に 54~56°C 付近で最大で 56°C を選択した。インフルエンザウイルス NA は、一般的な酵素の最適温度 37°C よりも比較的高い温度で高い活性を示すことが分かった。ウイルス遠心濃縮 1 分間と最適化したシアリダーゼ反応 15 分間を行ったフィルター膜を 96 ウェルプレートのウェル内に挿入し、紫外線照射下で高感度にウイルスを蛍光検出する方法を確立した (図 4)。オセルタミビル耐性化の His275Tyr 置換は、ペラミビル耐性化も起こす。ウイルスの NA 阻害薬耐性を検出するため、1 μ M NA 阻害薬の存在下で BTP3-Neu5Ac によるシアリダ

一ゼ反応を行った。オセルタミビル耐性ウイルスはオセルタミビルと共にペラミビルの存在下でも蛍光検出された (図 5)。pH 6.5 のシアリダーゼ反応においてヒト病原体のヒトパラインフルエンザウイルス (血清 1 型) の活性はほとんど検出されなかった。おたふく風邪ウイルスは pH 4.0 の活性時の 7.6% の活性のみが検出された。S. pneumoniae は pH 4.0 の活性時の 3.3 倍の活性が検出された。しかし、おたふく風邪ウイルスは 4 種すべての NA 阻害薬に感受性が見られず、S. pneumoniae はオセルタミビルのみ感受性が見られることから、現在流行しているインフルエンザウイルスの検出パターンと明確に区別できる。

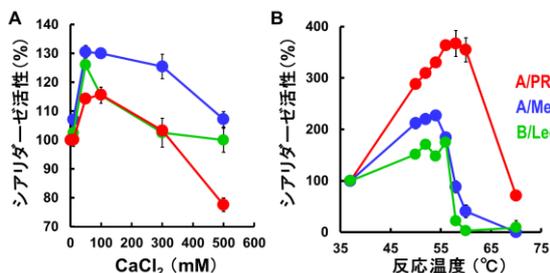


図 3. シアリダーゼ反応条件の検討

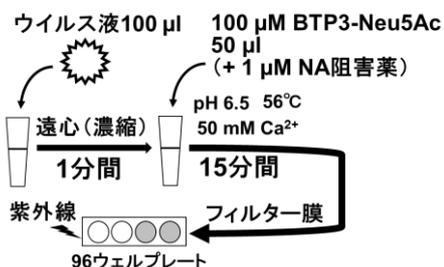


図 4. ウイルス高感度検出法

市販のインフルエンザ診断薬の中で A/PR/8/1934 株に対して最も検出感度の高いものの一つと、今回確立した検出系の感度を比較した。分離年 1934~2016 で H1N1、H1N1pdm、H3N2 型のヒト A 型インフルエンザウイルスの 6 株の中で、2 株で同程度の感度、4 株で市販診断薬より 4~8 倍高い感度を示した。分離年 1940~2014 でビクトリア系統と山形系統を含む B 型インフルエンザウイルスの 3 株の中で、2 株で同程度の感度、1 株で市販診断薬より 2 倍低い感度を示した (引用文献⑩)。

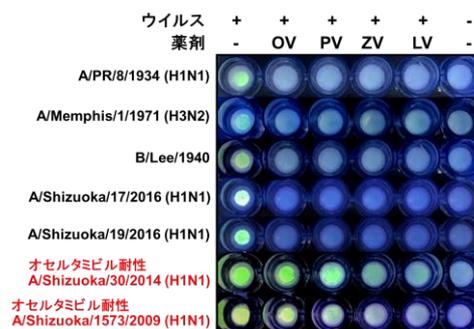


図 5. ウイルスと薬剤耐性の蛍光検出像
 OV、オセルタミビル; PV、ペラミビル; ZV、ザナミビル; LV、ラニナミビル

(4) 高性能蛍光イメージング剤の開発

BTP3-Neu5Ac は蛍光イメージング後に蛍光の拡散性がやや見られた。蛍光領域が拡散せず、シアリダーゼ活性の存在部位を局所で高精度に蛍光化するため、BTP3 構造に疎水性を向上させる炭素 8 個の直鎖状飽和あるいは不飽和炭化水素鎖を導入した。BTP3 の Neu5Ac 結合部位から相対的な位置で、Br 結合炭素を「パラ位」、Br 結合炭素に隣接する炭素を「メタ位」とした (イメージング剤①~⑥、図 6A 参照)。図 6A 中の炭化水素鎖の炭素 1 位を、Br を除いた BTP3 構造に導入した。これらのイメージング剤でインフルエンザウイルス感染細胞の蛍光領域は拡散せず、高精度に蛍光イメージングされた。導入する炭化水素鎖において蛍光像は、飽和が最も暗く、次いで二重結合、三重結合で最も明るかった。炭素鎖の導入位置の間では、パラ位よりメタ位の方が明るかった (図 6B)。炭素数を変えて、炭素 5 個あるいは 9 個で二重結合を持つ炭化水素鎖をメタ位に導入した時、炭素 9 個の方が蛍光の拡散はほぼ見られず、高い染色精度を示した。したがって、炭素 8~9 個で三重結合を持つ炭化水素鎖をメタ位に導入した化合物を、BTP3-Neu5Ac と比較してシアリダーゼ活性の存在部位を明るく明確に蛍光イメージングできる高性能イメージング剤として開発した。

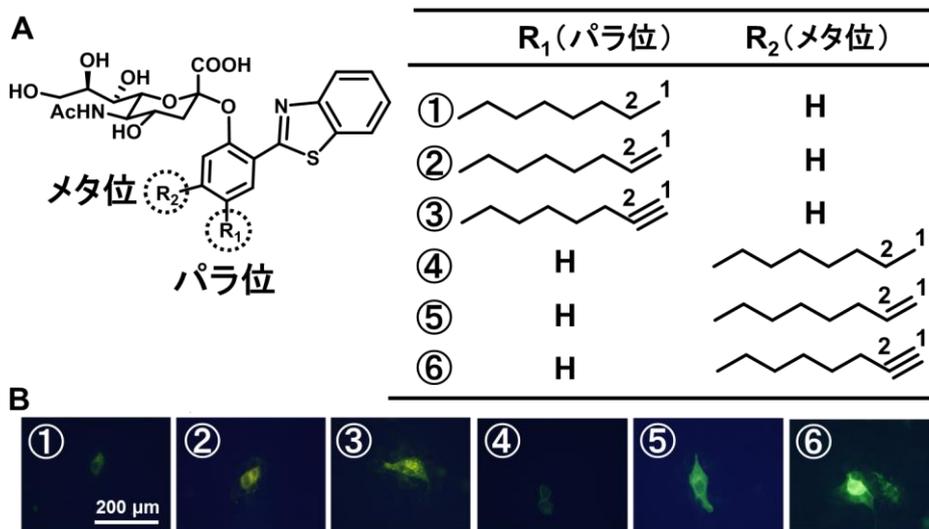


図 6. 蛍光イメージング剤の高性能化

(5)まとめ

代表者らが開発したNAのシアリダーゼ活性を蛍光イメージングする新技術BTP3-Neu5Acの応用法の開発と高性能化のための構造改良基盤の確立を行った。BTP3-Neu5Acは、A型・B型インフルエンザウイルス以外のヒト病原ウイルスのおたふく風邪ウイルスやヒトパラインフルエンザウイルス（血清1型と3型）の感染細胞の蛍光イメージングにも利用できた。この汎用性は研究ツールとして有用である。抗インフルエンザ薬（NA阻害薬）の耐性を示すインフルエンザウイルスやその感染細胞を選択的に蛍光イメージングして、薬剤耐性ウイルス株を高効率に分離できた。遠心濃縮フィルターにてウイルスを濃縮した部位を、BTP3-Neu5AcあるいはNA阻害薬との混合液と最適条件で反応させることで、薬剤耐性を検出できる高感度ウイルス検出法を確立した。BTP3-Neu5Ac自体の染色の明るさや局所精度を向上させる構造改良基盤を確立した。BTP3-Neu5Acやその高性能化イメージング剤は、シアリダーゼを持つウイルスやその感染細胞の検出を効率化できるため、衛生検査機関や学術研究機関での利用が期待される。抗インフルエンザ薬（NA阻害薬）の耐性インフルエンザウイルスの検出分離法は、薬剤耐性ウイルスの監視や疫学情報の取得に貢献する。さらに、このイメージング技術の向上は、細胞の生物現象やウイルス感染をシアリダーゼの酵素活性という新たな視点から解析する手法を提供して、シアリダーゼ研究やウイルス研究を開拓・効率化させるものと期待される。

<引用文献>

- ① Takahashi and Suzuki. Low-pH Stability of Influenza A Virus Sialidase Contributing to Virus Replication and Pandemic. *Biol. Pharm. Bull.* 38, 817-826 (2015)
- ② Takahashi. Properties of and a new technique for fluorescent detection of influenza virus sialidase. *Trends Glycosci. Glycotechnol.* 27 (158), E49-E60 (2015)
- ③ Takahashi, et al. Histochemical imaging of alkaline phosphatase using a novel fluorescent substrate. *Biol. Pharm. Bull.* 37, 1668-1673 (2014)
- ④ Takahashi, et al. Substrate specificity of equine and human influenza A virus sialidase to molecular species of sialic acid. *Biol. Pharm. Bull.* 39, 1728-1733 (2016)
- ⑤ Kurebayashi*, Takahashi* (*These authors contributed equally to this work), et al. Imaging of influenza virus sialidase activity in living cells. *Sci. Rep.* 4, 4877, 2014
- ⑥ Takano*, Takahashi* (*they contributed equally as first authors), et al. Histochemical fluorescent staining of Sendai virus-infected cells with a novel sialidase substrate. *Virology* 464-465, 206-212 (2014)
- ⑦ Takahashi, et al. A novel method for detection of Newcastle disease virus with a fluorescent sialidase substrate. *J. Virol. Methods* 209, 136-142 (2014)
- ⑧ Takahashi, et al. Easy and Rapid Detection of Mumps Virus by Live Fluorescent Visualization of Virus-Infected Cells. *PLoS One* 10(12), e0144038 (2015)
- ⑨ Takahashi, Takano, et al. Rapid fluorescent detection assay for human parainfluenza viruses. *Biol. Pharm. Bull.* 38, 1214-1219 (2015)
- ⑩ Kurebayashi*, Takahashi* (*These authors contributed equally to this work), et al. High-efficiency capture of drug resistant-influenza virus by live imaging of sialidase activity. *PLoS One* 11(5), e0156400 (2016)
- ⑪ Kato*, Kurebayashi*, Takahashi* (*These authors contributed equally to this work), et al. An easy, rapid, and sensitive method for detection of drug-resistant influenza virus by using a sialidase fluorescent imaging probe, BTP3-Neu5Ac. *PLoS One* 13(7), e0200761 (2018)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 30 件)

代表的な論文・総説の 5 件を記載

- ① Daisuke Kato*, Yuuki Kurebayashi*, Tadanobu Takahashi* (*These authors contributed equally to this work), Tadamune Otsubo, Hitomi Otake, Mika Yamazaki, Chihiro Tamoto, Akira Minami, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki. An easy, rapid, and sensitive method for detection of drug-resistant influenza virus by using a sialidase fluorescent imaging probe, BTP3-Neu5Ac. *PLoS One* 13(7), e0200761 (2018) doi.org/10.1371/journal.pone.0200761, 査読有
- ② Yuuki Kurebayashi*, Tadanobu Takahashi* (*These authors contributed equally to this work), Chihiro Tamoto, Keiji Sahara, Tadamune Otsubo, Tatsuya Yokozawa, Nona Shibahara, Hirohisa Wada, Akira Minami, Kiyoshi Ikeda, Takashi Suzuki. High-efficiency capture of drug resistant-influenza virus by live imaging of sialidase activity. *PLoS One* 11(5), e0156400 (2016) doi.org/10.1371/journal.pone.0156400, 査読有

- ③ Tadanobu Takahashi, Yuuki Kurebayashi, Tadamune Otsubo, Kiyoshi Ikeda, Akira Minami, Takashi Suzuki. Fluorescence imaging of virus-infected cells with a sialidase imaging probe. *BUNSEKI KAGAKU* 65 (12), 689-701 (2016) doi.org/10.2116/bunsekikagaku.65.689, 査読有
- ④ Tadanobu Takahashi, Takashi Agarikuchi, Yuuki Kurebayashi, Nona Shibahara, Chihiro Suzuki, Akiko Kishikawa, Keijo Fukushima, Maiko Takano, Fumie Suzuki, Hirohisa Wada, Tadamune Otsubo, Kiyoshi Ikeda, Akira Minami, Takashi Suzuki. Easy and Rapid Detection of Mumps Virus by Live Fluorescent Visualization of Virus-Infected Cells. *PLoS One* 10(12), e0144038 (2015) doi:10.1371/journal.pone.0144038, 査読有
- ⑤ Tadanobu Takahashi*, Maiko Takano* (*they contributed equally as first authors), Yuuki Kurebayashi, Takashi Agarikuchi, Chihiro Suzuki, Keijo Fukushima, Shunsaku Takahashi, Tadamune Otsubo, Kiyoshi Ikeda, Akira Minami, Takashi Suzuki. Rapid fluorescent detection assay for human parainfluenza viruses. *Biol. Pharm. Bull.* 38(8), 1214-1219 (2015) doi.org/10.1248/bpb.b15-00298, 査読有

[学会発表] (計 170 件)

代表的な発表 5 件を記載

- ① 高橋忠伸: ウイルス感染の蛍光イメージング剤の開発と応用、静岡大学超領域研究推進本部 第 12 回超領域研究会 (静岡)、2018 年 12 月 3 日 (招待講演)
- ② 高橋忠伸: インフルエンザウイルス形成を制御するスルファチド結合機構の解明と感染細胞を蛍光イメージングするシアリダーゼ蛍光化剤の紹介、公益財団法人薬力学研究会 講演会 (東京)、2018 年 2 月 8 日 (招待講演)
- ③ 高橋忠伸: インフルエンザウイルスの感染を可視化するシアリダーゼ蛍光イメージング剤の開発、第 21 回 静岡健康・長寿学術フォーラム 「生命科学研究を基盤としたモノづくり」セッション講演者 (静岡)、2016 年 11 月 25 日 (招待講演)
- ④ 高橋忠伸: シアリダーゼを利用したインフルエンザウイルスの蛍光イメージング剤の開発、一般財団法人バイオインダストリー協会 BioJapan2016 (横浜)、2016 年 10 月 12 日 (招待講演)
- ⑤ Tadanobu Takahashi. Functional analysis of glyco-molecules that bind with influenza virus. The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Virology (Fukuoka) Invited lecture for Sugiura award, November 24, 2015 (招待講演)

[図書] (計 1 件)

- ① 鈴木 隆、高橋忠伸: ウイルス学総論、ウイルス学各論、ウイロイド、プリオン、微生物学 病原微生物と治療薬 改定第 7 版 (南江堂)、p. 241-299 (2016)

[産業財産権]

○取得状況 (計 1 件)

名称: 新規化合物及び該化合物を含む蛍光組成物

発明者: 鈴木 隆、高橋忠伸、南 彰、池田 潔、大坪忠宗

権利者: 静岡県公立大学法人、学校法人常翔学園

種類: 特許登録 (2019 年 3 月 15 日登録)

番号: 特許第 6493964 号

取得年: 2019 年

国内外の別: 国内

[その他]

(1) ホームページ等

静岡県立大学薬学部生化学分野 HP、

<https://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~biochem/index.html>

(2) 受賞

- ① 高橋忠伸、静岡県立大学 第五回 学長表彰、2018 年 12 月 17 日
- ② 高橋忠伸、一般財団法人バイオインダストリー協会 2016 年度 化学・生物素材研究開発奨励賞、2016 年 10 月 12 日
- ③ 高橋忠伸、静岡県立大学 第二回 学長表彰、2016 年 3 月 24 日
- ④ 高橋忠伸、日本ウイルス学会 2015 年度 杉浦奨励賞、2015 年 11 月 23 日

(3) 新聞報道等

- ① 「インフル紫外線で確認 広島国際大チーム ウイルス反応試薬」中国新聞、2016 年 5 月 9 日 (月)
- ② 「耐性ウイルス判別試薬販売 インフルエンザ 県立大などが研究」朝日新聞 (静岡版)、p. 20、2016 年 4 月 7 日