

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590141

研究課題名(和文) 金属酵素RNAポリメラーゼを標的とする抗インフルエンザ薬のSBDD

研究課題名(英文) SBDD targeting metalloenzyme RNA polymerase of influenza virus

研究代表者

石川 吉伸 (ISHIKAWA, YOSHINOBU)

静岡県立大学・薬学部・准教授

研究者番号：00305004

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：インフルエンザウィルスのRNAポリメラーゼのサブユニットPANを標的とし、活性部位の金属イオンにキレートし機能阻害するジケト酸誘導体の構造基盤医薬品分子創製を計画した。水素結合受容基であるニトロ基あるいはカルボキシル基をもつフェニルあるいはビフェニルジケト酸誘導体を合成し、酵素阻害能を検討したところ、カルボキシル基をもつビフェニルジケト酸の阻害能が最も高かった。また得られたカルボキシル基を持つジケト酸誘導体の阻害能と分子ドッキングで得られた結合エネルギーとの間で良い相関が見られた。さらにPANのアポ体の単結晶を得ることができ、X線結晶構造解析を行うことが出来た。

研究成果の概要(英文)：We planned structure-based drug design of new diketo acid derivatives targeting the subunit PAN of RNA polymerase of influenza virus and inhibiting the metalloenzyme by chelation. The phenyl and biphenyl diketo acids with a nitro or carboxy group as hydrogen bond acceptor were synthesized. Of these, a biphenyl diketo acid with a carboxy group showed the most potent inhibitory effect against the nuclease activity of PAN. A good correlation between the inhibitory activity of the diketo acids with a carboxy group and their docking energies was shown. In addition, single crystals of PAN were obtained, and the X-ray crystallographic analysis was successfully done.

研究分野：創薬化学

キーワード：インフルエンザ 阻害剤 金属酵素 ジケト酸 RNAポリメラーゼ SBDD ドッキング 結晶構造

1. 研究開始当初の背景

(1) 2009年に豚インフルエンザのパンデミックが起こり、全世界が震撼した。インフルエンザの対症療法としてノイラミニダーゼ阻害剤が用いられるが、供給不足の懸念や薬剤耐性ウイルスの問題が表面化していたため、標的タンパク質を異にする新しい抗インフルエンザ薬の開発が望まれている。

(2) インフルエンザウイルスは分節したRNAゲノムを持ち、12の遺伝子をコードしている。ウイルスのゲノムは、3つのサブユニット(PA, PB1, PB2)からなるウイルスのRNAポリメラーゼにより転写あるいは複製される。よってRNAポリメラーゼはウイルスの生存に必須の酵素である。また、ウイルスのRNAポリメラーゼは哺乳類のRNAポリメラーゼと相同性が無いので、選択毒性の点でもウイルスのRNAポリメラーゼは魅力的な標的である。

(3) メルク社はインフルエンザウイルスのRNAポリメラーゼを阻害する一連のジケト酸誘導体を報告しており、最も強力なジケト酸の IC_{50} は $0.43 \mu M$ であり、インビトロでもインビボでも毒性を示すことなく高い抗ウイルス活性を示した。このように、ジケト酸誘導体は阻害効力の点でも毒性の点でも魅力的なファーマコフォアである。

(4) 2009年にRNAポリメラーゼのPAサブユニットのN末端(PA_N)のX線結晶構造が報告され、 PA_N の活性中心には2つのMnイオンが存在し、酵素活性に必須であること、さらにフェニルジケト酸と PA_N との複合体の融解温度の測定から、フェニルジケト酸が PA_N に強く結合することで PA_N を阻害することが同時に報告された。このことから、フェニルジケト酸は PA_N に強く結合することでRNAポリメラーゼを阻害し抗ウイルス活性を示すことが示唆された。このように PA_N の立体構造が明らかになったことで、我々はコンピュータを用いた分子ドッキングによりジケト酸が PA_N にどのように結合するのかを明らかにし、その結合様式に基づいてより強く結合する新規ジケト酸誘導体分子の構造基盤医薬品分子創製(SBDD)を行うことが可能となった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、インフルエンザウイルスの金属酵素RNAポリメラーゼのサブユニットである PA_N を標的として、活性部位の金属イオンにキレートし機能阻害することで抗インフルエンザ薬になり得る新規ジケト酸誘導体のSBDDである。我々は、 PA_N の84位のアルギニンの水素結合供与性に着目し、水素結合受容基としてニトロ基あるいはカルボキシル基を有するアリールジケト酸が強い阻害能を示すと考えた。本研究ではこの

アイデアに基づき、

(1) 水素結合受容基をもつフェニルあるいはビフェニルジケト酸誘導体の合成

(2) 分子ドッキングによるジケト酸誘導体の結合様式と結合親和性の予測

(3) ジケト酸誘導体の酵素阻害能の評価

(4) ジケト酸誘導体と PA_N との複合体の結晶化とX線結晶構造解析

といったインシリコ&インビトロ相互作用解析を行った。

3. 研究の方法

(1) フェニルジケト酸誘導体の合成は、ニトロ基あるいはカルボキシル基を持つアセトフェノンとシュウ酸ジエチルとのクライゼン縮合と酸加水分解により合成した。ビフェニルジケト酸誘導体の合成は、ニトロ基あるいはカルボキシル基を持つフェニルボロン酸とプロモ化アセトフェノンとの鈴木-宮浦カップリングを経た後、シュウ酸ジエチルとのクライゼン縮合と酸加水分解により合成した。

(2) 分子設計したジケト酸誘導体に関して、量子化学計算ソフトウェアGaussianを用いて構造最適化を行った後、分子ドッキングソフトウェアAutoDockを用いて、その活性部位に2つのMnイオンを有する PA_N の結晶構造に対する結合様式と結合親和性の予測を行った。

(3) H1N1株の PA_N のアミノ酸配列に基づき、 PA_N の大量発現系の構築を行った。分離精製した PA_N のヌクレアーゼ活性に対するジケト酸誘導体の阻害能は、基質として用いた環状一本鎖DNAとその切断により生じた線形一本鎖DNAをゲル電気泳動により識別し、分離したバンドを定量することで評価した。

(4) 大量発現系により調製し分離精製したH1N1株のアポ PA_N と、そのジケト酸誘導体との複合体の単結晶化を試みた。

4. 研究成果

(1) 分子設計したジケト酸誘導体を上述のように合成し、最終化合物を固体として単離することが出来た。また合成中間体のX線結晶構造解析も行った。

(2) 分子ドッキングにより、イオン化したジケト酸部位は2つのMnイオンにキレートし、さらにニトロ基あるいはイオン化したカルボキシル基は84位のアルギニンと水素結合を形成することが示唆された。また、それらの結合エネルギーも、水素結合受容基を持たないフェニルジケト酸の結合エネルギーよりも低かった。

(3) ジケト酸誘導体の PA_N のヌクレアーゼ活性に対する阻害能は濃度依存性を示した。合

成した化合物の中ではカルボキシル基をもつ
ピフェニルジケト酸が最も阻害能が高く、ま
たカルボキシル基を持つジケト酸誘導体の
IC₅₀値は、分子ドッキングで得られた結合エネ
ルギーと良い相関が見られ、84位のアルギニ
ンに着目し水素結合受容基をジケト酸に導入
するという分子設計が適切であることが支持
された。

(4) Mgイオン存在下で単結晶を得ることが
でき、3.1 Åの分解能で構造解析することが出
来た。その構造は既報のH5N1株由来の構造と
ほぼ同一で、一つのMgイオンにアスパラギン
酸とグルタミン酸が配位していることがわか
った。さらに、P_ANとジケト酸誘導体との複
合体と考えられる単結晶が得られ、X線回折
により分解能 8.0 Åの回折像を得ることがで
きたが、分解能が低いので構造解析までには
至らなかった。

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46件)

Yoshinobu Ishikawa, Yuya Motohashi: Crystal
structure of (3,5-dichloro-2-hydroxyphenyl){1-
[(naphthalen-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}me
thanone. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, 522-524
(2014)

Yoshinobu Ishikawa, Yuya Motohashi: Crystal
structure of (3,5-dibromo-2-hydroxyphenyl)
{1-[(naphthalen-1-yl)carbonyl]-1*H*-pyrazol-4-yl}
methanone. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, o1033
(2014)

Yoshinobu Ishikawa: Crystal structure of
7-bromo-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o996 (2014)

Yoshinobu Ishikawa, Kohzoh Watanabe:
(*E*)-3,4,5-trimethoxy-*N'*-((6-methoxy-4-oxo-4*H*-
chromen-3-yl)methylene)benzohydrazide.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o832 (2014)

Yoshinobu Ishikawa:
7-Chloro-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o831 (2014)

Yoshinobu Ishikawa:
6-Chloro-7-fluoro-4-oxo-
4*H*-chromene-3-carbaldehyde. *Acta Cryst.*, 審査
有, **E70**, o825 (2014)

Yoshinobu Ishikawa:
6-Chloro-7-methyl-4-oxo-4*H*-
chromene-3-carbaldehyde. *Acta Cryst.*, 審査有,
E70, o804 (2014)

Yoshinobu Ishikawa, Kohzoh Watanabe:
(*E*)-4-Methoxy-*N'*-[(6-methyl-4-oxo-4*H*-chromen-
-3-yl)methylidene]benzohydrazide monohydrate.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o784 (2014)

Yoshinobu Ishikawa:
8-Fluoro-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o774 (2014)

Yoshinobu Ishikawa:
6-Iodo-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o744 (2014)

Yoshinobu Ishikawa:
8-Chloro-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o743 (2014).

Yoshinobu Ishikawa, Nanako Yoshida: Ethyl
8-methoxy-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carbox
ylate. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, o719 (2014).

Yoshinobu Ishikawa, Yasuhiro Sugisawa:
Diethyl 7,7'-4-oxo-4*H*-[1,4'-biquinoline]-3,3'-di-
carboxylate. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, o655
(2014).

Yoshinobu Ishikawa:
6-Fluoro-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o583 (2014).

Yoshinobu Ishikawa, Kohzoh Watanabe:
(*E*)-4-Methyl-*N'*-[(4-oxo-4*H*-chromen-3-yl)meth
ylene] benzohydrazide. *Acta Cryst.*, 審査有,
E70, o565 (2014).

Yoshinobu Ishikawa:
6-Bromo-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o555 (2014).

Yoshinobu Ishikawa:
6-Chloro-8-nitro-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbalde
hyde. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, o547 (2014).

Yoshinobu Ishikawa:
6,8-Diiodo-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o536 (2014).

Yoshinobu Ishikawa, Nanako Yoshida:
Diethyl 4-oxo-4*H*-[1,4'-biquinoline]-3,3'-di-
carboxylate. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, o523
(2014).

Yoshinobu Ishikawa:
6-Chloro-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde.
Acta Cryst., 審査有, **E70**, o514 (2014).

② Yoshinobu Ishikawa, Kohzoh Watanabe:
(*E*)-3,4,5-Trimethoxy-*N'*-[(4-oxo-4*H*-chromen-3-
yl) methylidene]benzohydrazide. *Acta Cryst.*, 審
査有, **E70**, o472 (2014).

- ② Yoshinobu Ishikawa, Takafumi Suzuki, Nanako Yoshida: 3-Acetyl-2-fluoro-6*H*-benzo[*c*]chromen-6-one. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, o470-o471 (2014).
- ③ Yoshinobu Ishikawa: 6,8-Dibromo-4-oxo-4*H*-chromene-3-carbaldehyde. *Acta Cryst.*, 審査有, **E70**, o439 (2014).
- ④ Kenichiro Todoroki, Tatsuki Nakano, Hiroki Watanabe, Jun Zhe Min, Koichi Inoue, Yoshinobu Ishikawa, Toshimasa Toyo'oka: Computational Prediction of Diastereomeric Separation Behavior of Fluorescent *o*-Phthalaldehyde Derivatives of Amino Acids. *Anal. Sci.*, 審査有, **30**, 865-870 (2014).
- ⑤ Hideshi Yokoyama, Ikuo Matsui: Crystal structure of the stomatin operon partner protein from *Pyrococcus horikoshii* indicates the formation of a multimeric assembly. *FEBS Open Bio*, 審査有, **4**, 804-812 (2014).
- ⑥ Hideshi Yokoyama, Satoshi Fujii: Structures and Metal-Binding Properties of *Helicobacter pylori* Neutrophil-Activating Protein with a Di-Nuclear Ferroxidase Center. *Biomolecules*, 審査有, **4**, 600-615 (2014).
- ⑦ Hideshi Yokoyama, Ryuta Mizutani: Structural Biology of DNA (6-4) Photoproducts Formed by Ultraviolet Radiation and Interactions with Their Binding Proteins. *Int. J. Mol. Sci.*, 審査有, **15**, 20321-20338 (2014).
- ⑧ Yoshinobu Ishikawa: A Script for Automated 3-Dimensional Structure Generation and Conformer Search from 2-Dimensional Chemical Drawing. *Bioinformation*, 審査有, **9**, 988-992 (2013).
- ⑨ Yoshinobu Ishikawa, Nanako Yoshida, Takafumi Suzuki: 4'-Acetyl-3"-carbamoyl-[1,1':3',1"-terphenyl]-2-carboxylic acid. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1596 (2013).
- ⑩ Yoshinobu Ishikawa, Yuya Motohashi: (*E*)-3-[[([1,1-Biphenyl]-3-ylmethyl)iminiumyl]methyl]-6,8-dichloro-2*H*-chromen-4-olate. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1448 (2013).
- ⑪ Yoshinobu Ishikawa, Yuya Motohashi: 6,8-Dichloro-4-oxochromene-3-carbaldehyde. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1416 (2013).
- ⑫ Yoshinobu Ishikawa, Soichiro Matsuo: 2-(Benzyloxy)isoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1311 (2013).
- ⑬ Yoshinobu Ishikawa, Soichiro Matsuo: 2-Hydroxyisoquinoline-1,3(2*H*,4*H*)-dione. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1312 (2013).
- ⑭ Yoshinobu Ishikawa, Atsushi Ugai: Ethyl(*Z*)-4-(4-ethoxy-1-hydroxy-3,4-dioxobut-1-en-1-yl)-[1,1-biphenyl]-3-carboxylate. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1231 (2013).
- ⑮ Yoshinobu Ishikawa, Yuya Motohashi: (*E*)-6,8-Dichloro-3-[[naphthalen-1-ylmethyl]iminiumyl]methyl]-2*H*-chromen-4-olate. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1226 (2013).
- ⑯ Yoshinobu Ishikawa, Yuya Motohashi: 3-[(*E*)-(Benzyliminiumyl)methyl]-6,8-dichloro-2*H*-chromen-4-olate. *Acta Cryst.*, 審査有, **E69**, o1225 (2013).
- ⑰ Takashi Ikawa, Akira Takagi, Masahiko Goto, Yuya Aoyama, Yoshinobu Ishikawa, Yuji Itoh, Satoshi Fujii, Hiroaki Tokiwa, Shuji Akai: Regioselective Cycloaddition Reactions of Boryl- and Silylbenzynes with 1,3-Dipoles: Selective Synthesis of Benzo-Fused Azole Derivatives. *J. Org. Chem.*, 審査有, **78**, 2965-2983 (2013).
- ⑱ Hideshi Yokoyama, Ryuta Mizutani, Yoshinori Satow: Structure of a double-stranded DNA (6-4) photoproduct in complex with the 64M-5 antibody Fab. *Acta Cryst.*, 審査有, **D69**, 504-512 (2013).
- ⑲ Hideshi Yokoyama, Eriko Matsui, Kana Hiramoto, Patrick Forterre, Ikuo Matsui: Clustering of OB-fold domains of the partner protease complexed with trimeric stomatin from Thermococcales. *Biochimie*, 審査無, **95**, 1494-1501 (2013).
- ⑳ Hideshi Yokoyama, Daisuke Kobayashi, Naoto Takizawa, Satoshi Fujii, Ikuo Matsui: Structural and biochemical analysis of a thermostable membrane-bound stomatin-specific protease. *J. Synchrotron Rad.*, 審査無, **20**, 933-937 (2013).
- ㉑ Ikuo Matsui, Eriko Matsui, Kazuhiko Yamasaki, Hideshi Yokoyama: Domain structures and inter-domain interactions defining the holoenzyme architecture of archaeal D-Family DNA polymerase. *Life*, 審査無, **3**, 375-385 (2013).
- ㉒ Ikawa T, Takagi A, Goto M, Aoyama Y, Ishikawa Y, Itoh Y, Fujii S, Tokiwa H, Akai S., Regioselective Cycloaddition Reactions of Boryl- and Silylbenzynes with 1,3-Dipoles:

Selective Synthesis of Benzo-Fused Azole Derivatives. *J. Org. Chem.*, 審査有, **78**, 2965-2983 (2013)

④③ Osamu Tsuruta, Hideshi Yokoyama, Satoshi Fujii: A new crystal lattice structure of *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein (HP-NAP). *Acta Cryst.*, 審査有, **F68**, 134-140 (2012)

④④ Hideshi Yokoyama, Ryuta Mizutani, Yoshinori Satow, Kousuke Sato, Yasuo Komatsu, Eiko Ohtsuka, Osamu Nikaido: Structure of the DNA (6-4) photoproduct dTT(6-4)TT in complex with the 64M-2 antibody Fab fragment implies increased antibody-binding affinity by the flanking nucleotides. *Acta Cryst.*, 審査有, **D68**, 232-238 (2012)

④⑤ Hideshi Yokoyama, Naoto Takizawa, Daisuke Kobayashi, Ikuo Matsui, Satoshi Fujii: Crystal structure of a membrane stomatin-specific protease in complex with a substrate peptide. *Biochemistry*, 審査有, **51**, 3872-3880 (2012)

④⑥ Hideshi Yokoyama, Osamu Tsuruta, Naoya Akao, Satoshi Fujii: Crystal structure of *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein with a di-nuclear ferroxidase center in a zinc or cadmium-bound form. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 審査有, **422**, 745-750 (2012)

〔学会発表〕(計 25 件)

小西 佳史郎、横山 英志、原 幸大、石川 吉伸、松井 郁夫、Patrick Forterre、橋本 博: 膜小胞形成に関わるオリゴペプチド結合タンパク質の調製と結晶化
平成 26 年度日本結晶学会年会 (東京) 2014 年 11 月 1 日-3 日

中野 達基、轟木 堅一郎、石川 吉伸、関 俊哲、井之上 浩一、豊岡 利正: 量子化学計算に基づくアミノ酸ジアステレオマーの光学分離メカニズムの考察
第 74 回分析化学討論会 (郡山)、2014 年 5 月 24 日

森 敬介、小西 英之、石川 吉伸、橋本 博、眞鍋 敬: 塩基によるギ酸エステルの分解反応の計算化学的解析
第 60 回日本薬学会東海支部大会 (鈴鹿) 2014 年 7 月 5 日

小西 英之、上田 剛、松原 美香、森 敬介、石川 吉伸、橋本 博、常盤 広明、眞鍋 敬: ギ酸誘導体の一酸化炭素生成機構およびこれを用いる実用的有機合成反応
第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム (仙

台) 2014 年 11 月 10~11 日

小郷 尚久、澤田 潤一、石川 吉伸、松野 研司、橋本 章弘、浅井 章良: 新規システイン誘導体の KSP 阻害に基づく次世代抗がん剤探索研究
日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会 (大阪) 2014 年 6 月 12 日

Naohisa Ogo, Jun-ichi Sawada, Yoshinobu Ishikawa, Kenji Matsuno, Akihiro Hashimoto, Akira Asai: Novel cysteine derivatives for the next generation anticancer agents acting on KSP. 25th EORTC-NCI-AACR symposium Molecular targets and cancer therapeutics (Barcelona), November 20, 2014

小郷 尚久、石川 吉伸、松野 研司、澤田 潤一、橋本 章弘、浅井 章良: 新規 KSP 阻害剤の創製□システイン誘導体の合成と構造活性相関□
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 26 日

横山 英志、澤田 潤一、加藤 詩織、松野 研司、小郷 尚久、石川 吉伸、橋本 博、藤井 敏、浅井 章良: ATP 拮抗型キネシン Eg5 阻害剤の阻害様式における構造的基盤
日本ケミカルバイオロジー学会第 9 回年会 (大阪)、2014 年 6 月 12 日

横山 英志、小林 大介、瀧澤 直人、藤井 敏、松井 郁夫: 耐熱性ストマチン特異的切断プロテアーゼの構造と機能解析
日本生物物理学会第 52 回年会 (札幌)、2014 年 9 月 25 日

横山 英志、松井 えり子、平本 加奈、松井 郁夫: 膜タンパク質ストマチンのパートナータンパク質の多量体形成
第 87 回日本生化学会大会 (京都)、2014 年 10 月 16 日

横山 英志、澤田 潤一、加藤 詩織、松野 研司、小郷 尚久、石川 吉伸、藤井 敏、浅井 章良、橋本 博: キネシン Eg5 と ATP 競合阻害剤との複合体の結晶構造
平成 26 年度日本結晶学会年会 (東京) 2014 年 11 月 1 日-3 日

石川 吉伸、鶴飼 淳、鈴木 孝史、石垣 範行、尾崎 公英、横山 英志、藤井 敏: インフルエンザウィルスの含金属エンドヌクレアーゼを阻害するアリールジケト酸の SB&CADD
日本薬学会第 113 年会 (横浜) 2013 年 3 月 29 日

松井 郁夫、漆畑 祐司、松井 えり子、山崎 和彦、横山 英志: 古細菌 D-ファミリー

DNA ポリメラーゼのサブユニット N-末端領域に保存されるドメイン構造の重要性
日本農芸化学会 2013 年度大会(仙台) 2013 年 3 月 27 日

横山 英志、瀧澤 直人、小林 大介、松井 郁夫、藤井 敏：膜タンパク質ストマチン特異的切断プロテアーゼと基質ペプチドとの複合体構造
日本薬学会第 133 年会 (横浜) 2013 年 3 月 29 日

Hideshi Yokoyama, Naoto Takizawa, Daisuke Kobayashi, Ikuo Matsui, Satoshi Fujii: Structure of a membrane-bound stomatin-specific protease in complex with a substrate peptide
4th International Symposium on Diffraction Structure Biology 2013 (Nagoya, Japan), 2013 年 5 月 27 日

横山 英志、瀧澤 直人、小林 大介、松井 郁夫、藤井 敏：膜タンパク質ストマチン特異的切断プロテアーゼの構造と切断機構
第 86 回日本生化学会大会 (横浜) 2013 年 9 月 11 日

横山 英志：脂質ラフト局在膜タンパク質ストマチンの多量体構造解明のための結晶学的研究
静岡県立大学 2013 US フォーラム (静岡) 2013 年 9 月 25 日

横山 英志、鶴田 修、赤尾 直也、藤井 敏：二核フェロキシング中心をもつピロリ菌好中球活性化タンパク質の構造
日本生物物理学会第 51 回年会 (京都) 2013 年 10 月 30 日

Yoshinobu Ishikawa, Atsushi Ugai, Seiji Miyazaki, Noriyuki Ishigaki, Kimihide Ozaki, Hideshi Yokoyama, Satoshi Fujii: Structure-based Inhibitor Design of Diketo Acid Derivatives Targeting Influenza Virus Metalloenzyme RNA Polymerase
40th International Conference on Coordination Chemistry (Valencia, Spain), September 9-13th, 2012

石川 吉伸、鶴飼 淳、鈴木 孝史、石垣 範行、尾崎 公英、横山 英志、藤井 敏：インフルエンザウイルスの金属酵素 RNA ポリメラーゼを標的とする in silico 創薬
第 22 回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会・平成24年度日本薬学会東海支部例会(岐阜) 2012 年 11 月 18 日

② 石川 吉伸、尾崎 公英、横山 英志、藤井 敏：インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼサブユニット PA_N の精製と単結晶化
第 22 回日本病院薬剤師会東海ブロック学術

大会・平成24年度日本薬学会東海支部例会(岐阜) 2012 年 11 月 18 日

② 小林 大介、横山 英志、松井 郁夫、藤井 敏：膜タンパク質ストマチン特異的切断膜結合プロテアーゼの切断特性と結晶学的研究
第 22 回日本病院薬剤師会東海ブロック学術大会・平成24年度日本薬学会東海支部例会(岐阜) 2012 年 11 月 18 日

③ 石川 吉伸、鶴飼 淳、鈴木 孝史、石垣 範行、尾崎 公英、横山 英志、藤井 敏：インフルエンザウイルスの金属酵素 RNA ポリメラーゼを阻害するアリールジケト酸誘導体の SB&CADD
第30回メディシナルケミストリーシンポジウム (船堀) 2012 年 11 月 28 日

④ 横山 英志：膜タンパク質の品質管理に關与する膜結合プロテアーゼの基質認識機構の解明
静岡県立大学 2012 US フォーラム (静岡) 2012 年 9 月 25 日

⑤ 横山 英志、鶴田 修、赤尾 直也、藤井 敏：二核フェロキシング中心をもつピロリ菌好中球活性化タンパク質の金属イオン貯蔵の構造基盤
第 85 回日本生化学会大会 (福岡) 2012 年 12 月 15 日

〔その他〕
ホームページ等
<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~bukka/ishikawa/index.html>

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/~bukka/yokoyama/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 吉伸 (ISHIKAWA, Yoshinobu)
静岡県立大学・薬学部・准教授
研究者番号：00305004

(2) 研究分担者

横山 英志 (YOKOYAMA, Hideshi)
静岡県立大学・薬学部・講師
研究者番号：70433208