

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460574

研究課題名(和文) エンドヌクレアーゼ阻害を指標としたC60球状分子等の抗インフルエンザ化合物の探索

研究課題名(英文) Screening of inhibitors against influenza A virus PA endonuclease

研究代表者

葛原 隆 (Kuzuhara, Takashi)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：00260513

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：フラレン派生化合物群にインフルエンザエンドヌクレアーゼ阻害活性と抗インフルエンザ活性があることを見いだした。また葛根湯、麻黄湯、柴胡桂枝湯、桂枝湯、小柴胡湯、及び麻黄附子細辛湯の漢方薬エキスがPAエンドヌクレアーゼ活性を阻害した。竹如温胆湯には阻害活性は見いだされなかった。フラレン派生化合物群や漢方薬がPAサブユニットのエンドヌクレアーゼ活性を阻害することを見いだしたのは本研究が世界で初めてである。さらに天然型バクチオールは、インフルエンザウイルス感染阻害効果を有することを示した。天然型バクチオール処理により細胞内酸化ストレス応答の遺伝子発現が上昇することも解明した。

研究成果の概要(英文)：To identify potential new anti-influenza compounds, we screened 12 fullerene derivatives using an in vitro influenza A RNA polymerase PA endonuclease inhibition assay. We identified 8 fullerene derivatives that inhibited the endonuclease activity of the PA N-terminal domain or full-length PA protein in vitro. In a cell culture system, we found that several fullerene derivatives inhibit influenza A viral infection and the expression of influenza A nucleoprotein and nonstructural protein 1. These results indicate that fullerene derivatives are possible candidates for the development of novel anti-influenza drugs. Furthermore, the Kampo medicines kakkonto, shosaikoto, saikokeishito, keishito, maobushisaishinto, and maoto, but not chikujuntanto, inhibited PA endonuclease activity in a dose-dependent manner. Our results indicate that Kampo medicines are good sources providing a structural lead for optimization of an influenza endonuclease inhibitor.

研究分野：生化学

キーワード：インフルエンザ ウイルス RNA ポリメラーゼ エンドヌクレアーゼ PA フラレン 漢方

1. 研究開始当初の背景

インフルエンザはたびたび世界的な大流行を引き起こしており、1918年のスペインインフルエンザでは4000万人以上の死者を出した。2009年に新型の豚由来のインフルエンザが世界的に流行し、人類全体の重大な脅威となっている。インフルエンザはインフルエンザウイルスによって引き起こされる病気である。インフルエンザウイルスはマイナス鎖の1本鎖RNAゲノムを有し、その転写と複製両方に、このウイルスが有するRNA依存RNAポリメラーゼを必要とする。そのことからこのRNAポリメラーゼは抗インフルエンザ薬の良い標的であると考えられる。このRNAポリメラーゼは、3個のサブユニットPA、PB1、PB2により構成されている。この内、PB2には病原性の強さと種間の伝播を決定する領域がある。申請者はこの領域の立体構造を決定し、ギリシャ文字φのような特徴的な構造を形成していることを発見、φ構造と名付けた。病原性を決める627番目のアミノ酸はφループ上に存在し、特徴的な立体構造がウイルスの病原性の強さを決めていると分かった。この成果を2009年に発表している(Kuzuhara *et al.*, J. Biol. Chem., 2009)。

インフルエンザウイルスはRNAゲノムから転写する際に、宿主のmRNAの5'側の10数ヌクレオチドを切断してプライマーとして用いている。この切断はウイルスのRNAポリメラーゼ中に存在するエンドヌクレアーゼが行い、増殖にはエンドヌクレアーゼの活性が必須である。このエンドヌクレアーゼは、抗インフルエンザ薬のよい標的となる。このエンドヌクレアーゼドメインのリコンビナントタンパク質を大腸菌にて発現、タンパク質を精製した。そしてエンドヌクレアーゼアッセイ系を確立した(Kuzuhara *et al.*, PLoS Curr. Influenza, 2009; Iwai *et al.*, Bioorg. Med. Chem., 2010; Iwai *et al.*, PLoS ONE, 2011)。

2. 研究の目的

インフルエンザを治療する薬を開発することは人類にとって火急且つ重大な課題といえる。現在、抗インフルエンザ薬として用いられているものはタミフル、リレンザなどのノイラミニダーゼ阻害薬が主なものであり、耐性ウイルスの出現や、副作用などの問題がある。よってノイラミニダーゼ以外のウイルスの標的を阻害する薬を発見することが必要である。そこで申請者はウイルス株間で保存性の高いインフルエンザウイルスRNAポリメラーゼの中にあるエンドヌクレアーゼを解析し、これに対する阻害剤の探索により、新規抗インフルエンザ薬を開発することを旨とする。

3. 研究の方法

インフルエンザRNAポリメラーゼ内のエンドヌクレアーゼに対する阻害薬の探索

1) インフルエンザウイルスRNAポリメラーゼのエンドヌクレアーゼ・ドメインタンパク質の生化学的性状の解析

インフルエンザはそのエンドヌクレアーゼ活性により、宿主細胞のmRNAを分解する。その分解したRNAをプライマーにして、ウイルスの転写を行う。この活性を阻害することにより、抗インフルエンザ薬の候補をスクリーニングすることができると考えられる。現在、このエンドヌクレアーゼドメインのタンパク質を精製し、試験管内のアッセイの系を確立している(Kuzuhara *et al.*, PLoS Curr. Influenza, 2009, Iwai *et al.*, Bioorg. Med. Chem., 2010, Iwai *et al.*, PLoS ONE, 2011)ので、様々な天然物や有機合成化合物を用いて、ウイルスのエンドヌクレアーゼの阻害薬をスクリーニングする。その基礎として先ずエンドヌクレアーゼの活性の生化学的性状を解析し、最適条件を検討・基質の最適化などを行う。その上で下記の化合物に対してアッセイを行う。

2) サッカーボールの形状をしたC₆₀フラレン派生化合物群に対するインフルエンザエンドヌクレアーゼ活性阻害化合物の探索

C₆₀フラレンは、サッカーボールのような球状分子であり、その特徴的な構造と性質から、この発見者にはノーベル賞が授与されている。このフラレンを抗インフルエンザ薬として使うことができないかと考えた。そのような研究はこれまでにない。疎水性が高いが、親水基を付加した派生化合物は可溶性になる。複数種類の官能基を付与したフラレン派生化合物群を用いて、試験管内でエンドヌクレアーゼ阻害アッセイを、細胞系で抗インフルエンザウイルスアッセイを行う。

3) 豆科の天然物や糖関連化合物に対するスクリーニングを通じたインフルエンザエンドヌクレアーゼ阻害化合物の探索

申請者が所属する徳島文理大学・薬学部においては、徳島という植物資源が豊富な地理もあり、天然物化合物に対する研究が盛んである。徳島文理大学には数十種類の天然物化合物を精製・化学構造を決定している。その精製された天然物化合物に対してエンドヌクレアーゼ阻害活性を検定する。特に豆科植物から非常に興味深い化合物が単離・精製されており有機化学的な合成展開も既に行われている。この化合物群に対して阻害活性を検討すると共に、他の天然化合物やさらに糖関連化合物に対してもエンドヌクレアーゼ阻害のスクリーニングを行う

4. 研究成果

フラレンによる抗インフルエンザ活性

フラレン派生化合物群にインフルエンザ

ザエンドヌクレアーゼ阻害活性と抗インフルエンザ活性があることを見いだした。

バクチオールによる抗インフルエンザ活性

バクチオールは、フェノール系化合物であり、オランダビユ (*Psoralea corylofolia*) の種子及びソラレア・グランデュロサ・L.の気生部分から単離された。バクチオールによるウイルス感染阻害効果を検討した。天然型バクチオールは、インフルエンザウイルス感染阻害効果を有することを示した。また、バクチオールのウイルス感染阻害活性において光学活性が重要であることも示した。バクチオールは、主に細胞側因子を標的とする事が考えられたため、バクチオールとウイルスを作用させた MDCK 細胞に対して、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝子発現解析を行った。その結果、天然型バクチオール処置により酸化ストレス応答の際に発現する NQO1 と GSTA3 の遺伝子発現が上昇していた。これらの遺伝子は、転写因子 Nrf2 により発現誘導され、NQO1 や Nrf2 の発現上昇は、インフルエンザウイルスの増殖を阻害することが報告されている。したがって、バクチオールによる細胞内酸化ストレス応答の関連遺伝子の発現上昇が、抗インフルエンザ作用のメカニズムの一つであると考えられる。

漢方薬エキスによるインフルエンザウイルス・エンドヌクレアーゼ阻害

各種漢方薬エキス(葛根湯、麻黄湯、柴胡桂枝湯、竹如温胆湯、桂枝湯、小柴胡湯、麻黄附子細辛湯)を使用し、PA サブユニットのエンドヌクレアーゼ活性を阻害する化合物を探索した。葛根湯、麻黄湯、柴胡桂枝湯、桂枝湯、小柴胡湯、及び麻黄附子細辛湯の漢方薬エキスが PA エンドヌクレアーゼ活性を阻害した。竹如温胆湯には阻害活性は見いだされなかった。そのことにより阻害効果には選択性がある。また阻害効果は量依存性があることを確認した。漢方薬が PA サブユニットのエンドヌクレアーゼ活性を阻害することを見いだしたのは本研究が世界で初めてである。漢方薬エキス中から阻害活性を有する成分を同定することが将来にできれば、次世代の新規抗インフルエンザ薬のリード化合物になることが期待される。また、漢方薬の新たな抗インフルエンザウイルス作用メカニズムの一つを見出したと言える。

インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼ PB2 のアセチル CoA 結合能の解析

キャップ (m^7GTP) 結合ドメインを含む PB2 中央部位の組換えタンパク質の機能解析を行った。立体構造比較の結果、PB2 中央部分はアセチル化酵素と類似したフォールディングと、アセチル CoA との結合モチーフであるバリン - アルギニン - グリシン (VRG) 配列が存在することを見出した。PB2 はアセチル基のドナーであるアセチル CoA との結合

能を持つことが示された。この結合活性は m^7GTP の添加によって濃度依存的に抑制され、 m^7GTP とアセチル CoA は同じ結合ポケットを共有することが示唆された。アナカルジン酸やガルシノールなどの種々のヒストンアセチル化酵素阻害剤によって抑制された。PB2 において VRG 配列がアセチル CoA の結合に重要であることが示された。PB2 中央領域は m^7GTP 結合能とアセチル CoA 結合能の両方を併せ持ち、ウイルス増殖の過程において互いの機能を調節し合うことが示唆された。

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 9 件)

1. Shoji M, Nishioka M, Minato H, Harada K, Kubo M, Fukuyama Y, Kuzuhara T. Neurotrophic activity of jiadifenolide on neuronal precursor cells derived from human induced pluripotent stem cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 470, 798–803, 2016. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.01.092
2. Shirayama R, Shoji M, Sriwilaijaroen N, Hiramatsu H, Suzuki Y, Kuzuhara T. Inhibition of PA endonuclease activity of influenza virus RNA polymerase by Kampo medicines. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 10, 109-113, 2016. DOI: 10.5582/ddt.2016.01010
3. Shoji M, Arakaki Y, Esumi T, Kohnomi S, Yamamoto C, Suzuki Y, Takahashi E, Konishi S, Kido H, Kuzuhara T. Bakuchiol is a Phenolic Isoprenoid with Novel Enantiomer-Selective Anti-Influenza A Virus Activity Involving Nrf2 Activation. *The Journal of Biological Chemistry*, 290, 28001-28017, 2015. DOI: 10.1074/jbc.M115.669465
4. Hiasa M, Kurokawa M, Akita H, Harada M, Niki K, Ohta K, Shoji M, Echigo N, Kuzuhara T. Suppression of increased blood glucose levels in mice by Awa-ban tea following oral administration of mono- and disaccharides. *Journal of Functional Foods*, 8, 188–192, 2014. DOI: 10.1074/jbc.M115.669465
5. Hatakeyama D, Shoji M, Yamayoshi S, Hirota T, Nagae M, Yanagisawa S, Nakano M, Ohmi N, Noda T, Kawaoka Y, Kuzuhara T. A novel functional site in the PB2 subunit of influenza A virus essential for acetyl-CoA interaction, RNA polymerase activity, and viral replication. *The Journal of Biological Chemistry*, 289, 24980-24994, 2014. DOI: 10.1074/jbc.M114.559708
6. Hiasa M, Isoda Y, Kishimoto Y, Saitoh K, Kimura Y, Kanai M, Shibasaki M, Hatakeyama D, Kirino Y, Kuzuhara T. Inhibition of monoamine oxidase A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of

the anti-influenza agent oseltamivir. *British Journal of Pharmacology*, 169, 115–129, 2013. DOI: 10.1111/bph.12102

7. Shoji M, Takahashi E, Hatakeyama D, Iwai Y, Morita Y, Shirayama R, Echigo N, Kido H, Nakamura S, Mashino T, Okutani T, Kuzuhara T. Anti-influenza activity of C₆₀ fullerene derivatives. *PLoS ONE*, 8, e66337, 2013. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0066337>

8. Hiasa M, Kurokawa M, Ohta K, Esumi T, Akita H, Niki K, Yagi Y, Echigo N, Hatakeyama D, Kuzuhara T. Identification and purification of resorcinol, an antioxidant specific to Awa-ban (pickled and anaerobically fermented) tea. *Food Research International*, 54, 72-80, 2013. DOI:10.1016/j.foodres.2013.05.036

9. Tsurumura T, Qiu H, Yoshida T, Tsumori Y, Hatakeyama D, Kuzuhara T, Tsuge H. Conformational Polymorphism of m(7)GTP in Crystal Structure of the PB2 Middle Domain from Human Influenza A Virus. *PLoS ONE*, 8, e82020, 2013.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082020>

〔学会発表〕(計 47 件)

1. 庄司正樹、西岡恵、原田研一、久保美和、福山愛保、葛原隆「ジアジフェノライドのヒト iPS 細胞由来神経細胞に対する神経突起伸展の促進効果」平成 27 年 3 月、日本薬学会第 135 年会、兵庫

2. Masaki Shoji, Megumi Nishioka, Hiroki Minato, Kenichi Harada, Miwa Kubo, Yoshiyasu Fukuyama, and Takashi Kuzuhara, “Neutrophic activity of jiadifenolide, a sesquiterpenoid from *Illicium jiadifengpi*, for the human neuronal precursor cells derived from the human induced pluripotent stem cells” The Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia (ISPSA) 2015, 2015 年 8 月 29 日～9 月 2 日、徳島市

3. 庄司正樹、嶋山大、廣田丈典、長江萌菜美、柳澤伸、大海菜穂、葛原隆、山吉誠也、中野雅博、野田岳志、河岡義裕、「インフルエンザウイルス RNA 合成酵素のアセチル化能による増殖制御機構の解明」平成 27 年 10 月、第 8 回「特色ある教育・研究」全学発表会、香川

4. 庄司正樹、西岡恵、原田研一、久保美和、福山愛保、葛原隆「ヒト iPS 細胞由来の神経細胞を用いた神経栄養因子様活性を示す化合物の評価」平成 27 年 10 月、第 8 回「特色ある教育・研究」全学発表会、香川

5. 庄司正樹、江角朋之、鴻海俊太郎、山本千尋、高橋悦久、鈴木 穰、小西史朗、木戸博、葛原隆「次世代シークエンサーを用いたバクテリオールの抗インフルエンザ活性における遺伝子発現の網羅的解析」平成 27 年 11 月、第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡

6. 嶋山大、庄司正樹、楊理奈、大海菜穂、山吉誠也、竹中志織、新垣優美絵、増田麻来、

小松嗣典、中野雅博、野田岳志、河岡義裕、葛原隆「インフルエンザウイルスの感染・増殖に伴うヌクレオプロテインのアセチル化修飾」日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26～30 日、横浜市

7. 竹中志織、庄司正樹、嶋山大、大海菜穂、葛原隆「インフルエンザウイルス核タンパク質のアセチル化に關与する宿主酵素の解析」日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26～30 日、横浜市

8. 庄司正樹、新垣優美絵、江角朋之、鴻海俊太郎、山本千尋、高橋悦久、鈴木穰、小西史朗、木戸博、葛原隆「宿主因子を標的とするバクテリオールの抗インフルエンザ作用機序の解析」日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26～30 日、横浜市

9. 大海菜穂、嶋山大、岡崎洋樹、齋藤彩香、森岡真澄、葛原隆「アセチル化修飾を受けるエボラウイルスタンパク質の発見」日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26～30 日、横浜市

10. 渡辺珠汎、江角朋之、庄司正樹、葛原隆「ピオチン標識化バクテリオール誘導体の合成と抗インフルエンザウイルス活性評価」日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 26～30 日、横浜市

11. M. Shoji, Y. Arakaki, T. Esumi, S. Kohnomi, C. Yamamoto, Y. Suzuki, E. Takahashi, S. Konishi, H. Kido, T. Kuzuhara, “Bakuchiol, a Phenolic Isoprenoid, has Enantiomer-selective Anti-influenza A Activity with Novel Mechanism.” The Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia (ISPSA) 2015, 2015 年 8 月 29 日～9 月 2 日、徳島市

12. 嶋山大、庄司正樹、楊理奈、大海菜穂、山吉誠也、竹中志織、新垣優美絵、増田麻来、小松嗣典、中野雅博、野田岳志、河岡義裕、葛原隆「インフルエンザウイルスの感染・増殖過程におけるヌクレオプロテインのアセチル化修飾の発見」第 38 回日本分子生物学会・第 88 回日本生化学会 合同大会、2015 年 12 月 1～4 日、神戸市

13. 嶋山大、庄司正樹、楊理奈、大海菜穂、山吉誠也、竹中志織、新垣優美絵、増田麻来、小松嗣典、中野雅博、野田岳志、河岡義裕、葛原隆「インフルエンザウイルスのヌクレオタンパク質におけるアセチル化修飾」第 63 回日本ウイルス学会学術集会、2015 年 11 月 22～24 日、福岡市

14. Hatakeyama D, Shoji M, Hirota T, Nagae M, Yanagisawa S, Sawada K, Komatsu T, Kuzuhara T. “Novel natural chemicals to block the interacting activities in RNA-dependent RNA polymerase of influenza A virus with acetyl-CoA and 5'-cap” The Inaugural Symposium of the Phytochemical Society of Asia (ISPSA) 2015, 2015 年 8 月 29 日～9 月 2 日、徳島市

15. Hatakeyama D, Shoji M, Yoh R, Ohmi N, Takenaka S, Yamayoshi S, Arakaki Y, Komatsu T, Masuda A, Nakano M, Noda T, Kawaoka Y,

Kuzuhara T. "Acetylation on the nucleoprotein of influenza A virus" 40th FEBS Congress, 2015 年 7 月 4~9 日, ベルリン, ドイツ

16. 畠山大, 庄司正樹, 楊 理奈, 大海菜穂, 竹中志織, 山吉誠也, 新垣優美絵, 増田麻来, 小松嗣典, 中野雅博, 野田岳志, 河岡義裕, 葛原隆「インフルエンザウイルスのヌクレオタンパク質における新規アセチル化修飾の発見」第 30 回中国四国ウイルス研究会, 2015 年 6 月 27~28 日, 倉敷市

17. 畠山大, 庄司正樹, 楊理奈, 大海菜穂, 竹中志織, 山吉誠也, 新垣優美絵, 増田麻来, 小松嗣典, 中野雅博, 野田岳志, 河岡義裕, 葛原隆「インフルエンザウイルスのヌクレオタンパク質をアセチル化する宿主側因子の同定」第 7 回日本生物物理学会 中国四国支部大会, 2015 年 5 月 30~31 日, 徳島大学

18. 石塚光行, 高井寛範, 竹田裕文, 中野亜美, 加藤有介, 津下英明, 葛原隆「インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼと核内輸送タンパク質 Importin α 複合体のタンパク質発現」Expression and purification of the complex of influenza RNA polymerase PB2 and importin α , 第 135 回 日本薬学会年会, 2015 年 3 月 25 日~3 月 28 日, 神戸

19. Dai Hatakeyama, Masaki Shoji, Rina Yoh, Naho Ohmi, Shiori Takenaka, Seiya Yamayoshi, Yumie Arakaki, Tsugunori Komatsu, Aki Masuda, Masahiro Nakano, Takeshi Noda, Yoshihiro Kawaoka, Takashi Kuzuhara, Acetylation of the nucleoprotein of influenza A virus by GCN5 and PCAF, *Frontiers in Chromatin Biology and Chemical Epigenetics/Epigenomics*, Pacificchem2015, December 4-9, 2015, Hawaii

20. 白山里久, 庄司正樹, Nongluk Sriwilaijaroen, 蟹江治, 鈴木康夫, 中村成夫, 増野匡彦, 高橋悦久, 木戸博, 森田由香, 畠山大, 葛原隆「漢方薬、シアロ糖鎖を含む誘導体及びフラレンによるインフルエンザ RNA ポリメラーゼ PA エンドヌクレアーゼ活性の阻害」第 134 回 日本薬学会年会, 2014 年 3 月 27 日-3 月 30 日, 熊本

21. 原田聖大, 黒河愛美, 秋田浩志, 庄司正樹, 藤代瞳, 日浅未来, 江角朋之, 葛原隆「乳酸発酵茶の 1 つである阿波晩茶による血糖値上昇抑制作用」第 134 回 日本薬学会年会, 2014 年 3 月 27 日-3 月 30 日, 熊本

22. 庄司正樹, 江角朋之, 平尾昌哉, 新垣優美絵, 山本千尋, 高橋悦久, 木戸博, 葛原隆「バクチオールによる抗インフルエンザ活性」第 134 回 日本薬学会年会, 2014 年 3 月 27 日-3 月 30 日, 熊本

23. 畠山大, 庄司正樹, 山吉誠也, 廣田丈典, 柳澤伸, 長江萌菜美, 河岡義裕, 葛原隆「インフルエンザウイルス RNA 合成酵素の構成サブユニットにおけるアセチル CoA 結合能の生化学的性状解析」第 134 回 日本薬学会年会, 2014 年 3 月 27 日-3 月 30 日, 熊本

24. 長江萌菜美, 畠山大, 庄司正樹, 山吉誠也, 廣田丈典, 柳澤伸, 楊理奈, 河岡義裕,

葛原隆「インフルエンザウイルス増殖能に対する RNA 合成酵素における新規機能部位 VRG 配列の役割」第 134 回 日本薬学会年会, 2014 年 3 月 27 日-3 月 30 日, 熊本

25. 畠山大, 庄司正樹, 楊理奈, 澤田佳穂, 大海菜穂, 岡田弘太郎, 山村海斗, 竹中志織, 山吉誠也, 河岡義裕, 葛原隆, アセチル化修飾を受ける新規なインフルエンザウイルス蛋白質の発見, 第 6 回日本生物物理学会 中国四国支部大会 2014 年 5 月 17-18 日 鳥取市

26. 畠山大, 庄司正樹, 山吉誠也, 廣田丈典, 長江萌菜美, 柳澤伸, 河岡義裕, 葛原隆, ウイルス増殖能に対する PB2 サブユニットにおける新規機能部位 VRG 配列の役割, 第 28 回インフルエンザ研究者交流の会シンポジウム 2014 年 7 月 4-6 日 鳥取市

27. Dai Hatakeyama, Masaki Shoji, Seiya Yamayoshi, Takenori Hirota, Monami Nagae, Shin Yanagisawa, Yoshihiro Kawaoka, Takashi Kuzuhara, The novel functional site in the PB2 subunit of RNA-dependent RNA polymerase essential for acetyl-CoA interaction. RNA polymerase activity and viral replication, The European Scientific Working group on Influenza (ESWI). The 5th ESWI Influenza Conference. 2014 年 9 月 14-17 日. リガ. ラトビア共和国

28. 畠山大, 庄司正樹, 楊理奈, 大海菜穂, 竹中志織, 山吉誠也, 中野雅博, 野田岳志, 河岡義裕, 葛原隆, アセチル化修飾を受けるインフルエンザウイルス蛋白質の探索, 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 2014 年 11 月 8-9 日 広島市

29. 畠山大, 庄司正樹, 山吉誠也, 廣田丈典, 柳澤伸, 長江萌菜美, 中野雅博, 大海菜穂, 野田岳志, 河岡義裕, 葛原隆, インフルエンザウイルスの PB2 における 5'-cap とアセチル CoA の結合親和性の比較検討とウイルス増殖に対する PB2 のアセチル CoA 結合部位の機能解析, 第 62 回日本ウイルス学会学術集会 2014 年 11 月 10-12 日 横浜市

30. 畠山大, 庄司正樹, 山吉誠也, 廣田丈典, 柳澤伸, 長江萌菜美, 中野雅博, 大海菜穂, 野田岳志, 河岡義裕, 葛原隆, インフルエンザウイルスの RNA 合成酵素における構造機能学的解析~新規機能部位の発見とウイルスの感染・増殖に対する役割~, 第 36 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2014 年 11 月 20-21 日 徳島大学

31. 畠山大, 庄司正樹, 山吉誠也, 廣田丈典, 柳澤伸, 長江萌菜美, 中野雅博, 大海菜穂, 野田岳志, 河岡義裕, 葛原隆, インフルエンザウイルス増殖に対してアセチル CoA が果たす役割~ウイルス RNA 合成酵素における 5'-cap とアセチル CoA の結合性からの検討~, 第 37 回日本分子生物学会年会 2014 年 11 月 25-27 日 横浜市

32. 庄司正樹, 畠山大, 山吉誠也, 廣田丈典, 柳澤伸, 長江萌菜美, 楊理奈, 河岡義裕, 葛原隆, インフルエンザウイルス RNA 合成酵

素のアセチル化能による増殖制御機構の解明,第7回「特色ある教育・研究」全学発表会 2014年10月17日,徳島

33. 庄司正樹,江角朋之,鴻海俊太郎,山本千尋,高橋悦久,小西史朗,木戸博,葛原隆. バクチオールの抗インフルエンザ活性における標的探索,第62回日本ウイルス学会学術集会 2014年11月10日~11月12日,横浜市

34. 庄司正樹,江角朋之,鴻海俊太郎,山本千尋,高橋悦久,小西史朗,木戸博,葛原隆. バクチオールが有する抗インフルエンザ活性におけるウイルス側の標的探索,第37回日本分子生物学会年会 2014年11月25日~11月27日,横浜市

35. 葛原隆. インフルエンザ,その薬の副作用,阿波晩茶,オンリーワン徳島学講座. 2014年10月26日. 徳島県立総合教育センター

36. 磯田裕美子,日浅未来,岸本泰司,斉藤健太,木村康明,金井求,柴崎正勝,桐野豊,畠山大,葛原隆. オセルタミビルによるモノアミン酸化酵素(MAO)阻害活性の検討, Inhibition of monoamine oxidase A and stimulation of behavioural activities in mice by the inactive prodrug form of the anti-influenza agent oseltamivir.第133回日本薬学会年会, 2013年3月27日~3月30日,横浜.

37. 庄司正樹,畠山大,高橋悦久,森田悠香,奥谷武史,岩井佑磨,越後典子,木戸博,中村成夫,増野匡彦,葛原隆. Fullerene derivativesによるインフルエンザPAサブユニットのエンドヌクレアーゼ活性及びウイルス感染阻害効果の検討, Anti-influenza activity of C₆₀ fullerene derivatives.第133回日本薬学会年会, 2013年3月27日~3月30日,横浜.

38. 畠山大,廣田丈典,柳澤伸,長江萌菜美,庄司正樹,葛原隆. インフルエンザウイルス RNA 合成酵素における自己アセチル化能の発見, Autoacetyltransferase activity in RNA polymerase of influenza virus.第133回日本薬学会年会, 2013年3月27日~3月30日,横浜.

39. 畠山大,庄司正樹,廣田丈典,柳澤伸,長江萌菜美,山吉誠也,河岡義裕,葛原隆. インフルエンザウイルス RNA 合成酵素におけるアセチル化能の構造機能的解析.第5回日本生物物理学会 中国四国支部大会, 2013年5月25日,26日,香川県直島

40. 葛原隆. インフルエンザウイルス RNA ポリメラーゼの解析及びオセルタミビルの副作用解明.徳島大学大学院特論, 2013年6月13日,徳島大学

41. 葛原隆. インフルエンザとタミフルと阿波晩茶.徳島県高等学校教育研究会 理科学会総会・研究大会, 2013年8月23日,徳島文理大学

42. 庄司正樹,畠山大,山吉誠也,廣田丈典,柳澤伸,長江萌菜美,楊理奈,河岡義裕,葛原隆. インフルエンザウイルス RNA 合成酵素のアセチル化能による増殖制御機構の解明.第6回「特色ある教育・研究」全学発表会,平成25年10月11日,徳島文理大学香川

43. 畠山大,庄司正樹,山吉誠也,廣田丈典,柳澤伸,長江萌菜美,楊理奈,河岡義裕,葛原隆. インフルエンザウイルスの感染および増殖における RNA 合成酵素 - アセチル CoA 結合の役割.第52回日本薬学会 中国四国支部学術大会,平成25年10月26日~27日,松山大学

44. 畠山大,庄司正樹,山吉誠也,廣田丈典,柳澤伸,長江萌菜美,楊理奈,河岡義裕,葛原隆. インフルエンザウイルス増殖能に対する RNA 合成酵素の PB2 サブユニットにおける新規機能部位 VRG 配列の役割.第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10日~12日,神戸国際会議場

45. 庄司正樹,高橋悦久,平尾昌哉,新垣優美絵,山本千尋,江角朋之,木戸博,葛原隆. バクチオールによるインフルエンザウイルス感染・増殖阻害効果の検討.第61回日本ウイルス学会学術集会, 2013年11月10日~12日,神戸国際会議場

46. 畠山大,庄司正樹,山吉誠也,廣田丈典,柳澤伸,長江萌菜美,楊理奈,河岡義裕,葛原隆. インフルエンザウイルス増殖に対する RNA 合成酵素における新規機能部位 VRG 配列の役割.第36回日本分子生物学会年会, 2013年12月3日~6日,神戸

47. 庄司正樹,江角朋之,平尾昌哉,新垣優美絵,山本千尋,高橋悦久,木戸博,葛原隆. バクチオールによる抗インフルエンザ活性.第36回日本分子生物学会年会, 2013年12月3日~6日,神戸

〔図書〕(計 3 件)

1. 葛原隆. 遺伝子の構造, pp. 21-60. 薬学のための分子生物学, 金田典雄・伊東進編集, 廣川書店. (2014).

2. Hatakeyama D, Tierling S, Kuzuhara T, Müller U. Chapter 10. Epigenetic regulation of gene expression in the nervous system. pp. 151-171. Methods in Neuroethological Research. Eds. Ogawa, H, Oka K. Springer. (2013).

3. 葛原隆. 核酸の代謝・DNA の合成, pp. 183-225. 薬学領域の生化学(第2版)伊藤晃編集, 廣川書店. (2013).

〔その他〕

ホームページ

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab/lab08/>

<http://p.bunri-u.ac.jp/lab08/index.html>

<http://researchmap.jp/read0208405>

6. 研究組織

(1)研究代表者

葛原 隆 (KUZUHARA, Takashi)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号: 00260513