

令和 4 年 5 月 30 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03701

研究課題名(和文) ストレス応答生合成と化学修飾を融合した多様性天然物による難治性疾患治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of therapeutics for intractable infections using diverse natural products combined with stress-inductive biosynthesis and chemical modification

研究代表者

児玉 栄一 (Kodama, Eiichi)

東北大学・災害科学国際研究所・教授

研究者番号：50271151

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ゲノムマイニング技術を用いて新たな擬天然化合物生合成経路を確立、得られた化合物群から抗HIV活性を発揮する化合物を同定した。また、有用な治療薬スクリーニング系が存在しないAdVや結核菌に対する迅速・簡便なスクリーニング系の開発を行った。更に、世界中で増加傾向にある薬剤耐性菌(AMR)に対して有効な治療薬の開発基盤を構築するために既存の抗菌薬とは異なるタンパクを標的とした化合物の同定や作用機序の解明に成功した。本成果は、今後起こり得るパンデミックや、現在問題となっているAMRといった様々な感染症災害から国民の衛生・健康を守り、創薬分野が抱える問題解決に資する成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究における天然物の生合成経路を人工的に拡張させる手法は、現在、創薬分野で問題となっている化合物の多様性枯渇に対する有効な解決手段となる。新規作用機序を持つ抗HIV薬や抗菌薬の新規標的タンパクの同定といった研究成果は、薬剤耐性を有する微生物に対する新薬開発の発展に資する。流行性角結膜炎の原因となるアデノウイルスに対して簡便かつ迅速に治療薬候補の同定が可能となるスクリーニング系を開発した。化合物ライブラリーの多様化、標的タンパクの同定、スクリーニング系の開発や治療薬候補化合物の同定など本研究成果は重要な創薬基盤であり、将来、パンデミックを起こし得る新興・再興感染症への対策に資する。

研究成果の概要(英文)：Molecular and structural diversities of natural compound have been required to expand for drug development. Here, we produced novel natural derivatives by the biosynthetic pathway remodeled by genome mining technology and identified novel anti-HIV agent. We established a simple and rapid screening method to develop antiviral agents against adenovirus, which caused epidemic keratoconjunctivitis. Additionally, we also identified several novel classes of antibacterial agents, which blocked uridine kinase, thymidine synthetase and serine hydroxymethyl transferase. Moreover, anti-viral and -bacterial mechanisms of compounds we identified were analyzed by time-of-addition method and crystal structural analysis. These results are important not only to expand molecular and structural diversities of natural compounds but also to develop therapeutic agents against antimicrobial resistances, unpredictable outbreaks and wildly destructive health consequences.

研究分野：ウイルス学

キーワード：ウイルス学 薬学 感染症 天然物 化学合成

1. 研究開始当初の背景

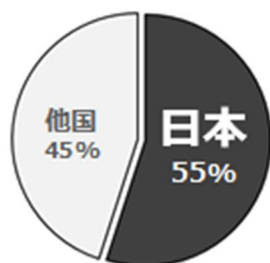


図1. 天然物由来医薬品の比率
発酵技術を用いた我が国が世界に誇れる分野であり、抗がん剤、抗菌剤の多くが開発されてきた。

ノーベル賞受賞につながった抗 PD-1 抗体などの抗体医薬、そして CAR-T 療法などの細胞療法は、その有効性と引き換えに医療費高騰を招いている。また基盤となる小分子新薬は、近年、多様に富む化合物ライブラリーが枯渇しつつあり、開発数が年間 20 剤を下回るようになった。

これまで日本が中心的に行ってきた植物・微生物から地道に分離・精製された未知の構造を有する天然物は、アカデミア独自の有用なライブラリーである(図1)。ノーベル賞を獲得した大村博士が開発したイベルメクチンだけでなく、ペニシリン(抗生剤)、タクロリムス(免疫抑制剤)、パクリタキセル(抗がん剤)、スタチン(高脂血症治療薬)など臨床使用されている薬剤の約4割は天然物由来であり、さらなる化学修飾・改変を加え、強力な薬効と安全性を確保した薬剤が多数実用化されている。このように植物・微生物は、我々が想定できない複雑な天然物を生合成する能力を有しているが、以前と比べて新規天然物の分離は限られてきている。多様に富んだ植物・微生物の宝庫である東南アジアやアフリカ諸国なども現在では植物資源の輸出に非常に慎重で制限をかけており、新たな天然物を見出すことを困難にしている。このままでは、画一的なコンビケム・クリックケミストリーに留まり、画期的な創薬研究は不可能となってしまう(図2)。

興味深いことに動物細胞と同様に、植物や微生物においてもそのゲノムに含まれる半数以上の遺伝子は平時にサイレンシングされている。それらは成長の一過程もしくは感染などの非常時に発現が誘導され、個体にとって有利(生体防御など)に機能する。これらの遺伝子群には天然物の合成酵素も多くコードされている。特に強力かつ画期的な生物活性を有する天然物を生合成する酵素などは、平時の発現が制限もしくは発現自体されていないことが容易に想定される。つまり、サイレンシングされている遺伝子群の活性化や覚醒は、重要な生物活性を有する多様に富んだ天然物の取得に資するはずである。

2. 研究の目的

これまでに確立した天然物単離法を学理的に発展、効率化させ、分離された天然物の微生物や悪性腫瘍に対する薬効スクリーニングを行い、ヒット化合物の作用機序を順次明らかとする。そのため天然物分離・同定の専門家と生物活性を検討するグループが分野横断的に協働で行う。

本研究の独自性・創造性は、サイレンシングされている遺伝子群を活性化・覚醒させ、重要な生物活性を有する天然物の単離を容易化・効率化する点とこれまで検討されてこなかった微生物などに独自のスクリーニングを行う点の2点である。

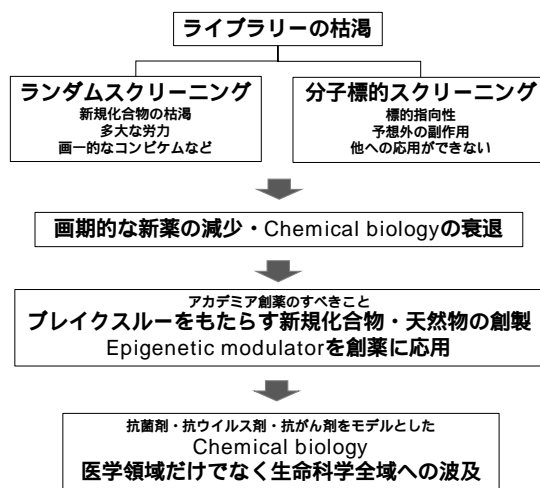


図2. 本申請の創薬・chemical biology の方針

3. 研究の方法

概要: 東北大学大学院薬学研究科・附属薬用植物園では多様な植物を所有している。本園で栽培される種々の植物から新たな微生物を分離する。これらの培養において既存の tricostatine A (TSA) や 5-aza-2'-deoxycytidine (5-aza-dC) に限らず、新規に同定されたサイレンシング阻害剤を試す。本法で得られる微生物抽出物に含まれる成分を HPLC で分析し、半精製抽出物の抗微生物・抗ガン作用等の生物活性を調べる。また、外来遺伝子を導入し二次代謝産物の生合成経路を改変・再設計し、人工的な天然化合物(擬天然化合物)の生合成を行う。得られた化合物の抗菌活性、抗ウイルス活性の評価および作用機序解析を行った(図3)。

擬天然化合物の合成: 近年明らかになった糸状菌のゲノム情報を基に、糸状菌が生合成する二次代謝産物の生合成経路を改変し擬天然化合物の合成を行った。様々な外来遺伝子を導入し生合成経路を改変した糸状菌から二次代謝産物を抽出、ライブラリーを構築した。また、サ

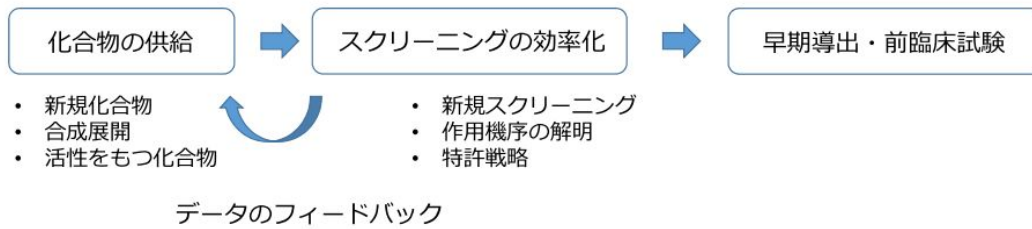


図3. 研究代表者と分担者の具体的な研究の流れ

イレネンシング阻害剤を加えた培養液中（ストレス環境下）で培養した細菌由来の抽出物に含まれる化合物を、HPLC を用いて分離精製し化合物ライブラリーを構築した。

抗ウイルス活性評価： ヒト免疫不全ウイルス (HIV)、B 型肝炎ウイルス (HBV)、ヘルペスウイルス (HSV)、アデノウイルス (AdV)、EB ウイルス (EBV)、新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) に対する抗ウイルス活性評価を実施した。HIV と AdV に関しては MT-2 細胞、HBV は HepG2.2.15 細胞、HSV は RPMI8223 細胞、EBV については KAI-3 細胞、SARS-CoV-2 に関しては VeroE6/TMPRSS2 を使用した。各細胞株をウイルスおよび種々の濃度の化合物存在下で培養 (37℃, 5% CO₂, 5 日間インキュベート) した。活性評価は、定量 PCR (qPCR) 法を用いた培養上清中のウイルス量検出、MTT 法による細胞生存率の測定を使用した。HIV に関しては、MAGI 細胞を用いた作用機序の同定も行った。

抗菌活性評価： *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis* および *Escherichia coli* の 4 菌種に関して活性評価を行った。各細菌を羊寒天培地に塗布し、一昼夜 37℃ で培養した。培養後の細菌を McF 0.5 (*E. faecium* と *E. faecalis* は 1.0) となるように調整した菌液を、Mueller-Hinton (MH) 培地を使用し 200 倍に希釈した。希釈後の菌液を化合物存在下、非存在下で 37℃、18 時間 (*E. faecium* と *E. faecalis* は 24 時間) 培養した。培養後の菌液の濁度 (OD₆₀₀) を測定し化合物の活性を評価した。

結晶構造解析： 抗ウイルス活性または抗菌活性を示した化合物の内、標的タンパクが特定できたものに関しては、標的タンパクを分離・精製し化合物とともに結晶化を行った。得られた結晶に X 線を照射して得られた回折画像をもとに三次元構造を特定した。X 線を用いた実験は、兵庫県播磨市にある大型放射光施設 (SPring-8) で行った。

4. 研究成果

新規化合物の合成

- 擬天然化合物の合成：** 遺伝子情報を基にしたゲノムマイニング技術を用いて天然物合成経路の再構築を行った。糸状菌に外来遺伝子を導入し、天然経路に本来糸状菌が持たない酵素を追加して合成経路を拡張した。糸状菌の持つ decalin-containing diterpenoid pyrones (DDPs) の合成経路を拡張し新たに複数の新規 DDPs 誘導体が生成されたことを確認した (*Nature communications*, 2020, doi:10.1038/s41467-020-15664-4)。サイレンシング阻害剤を加えた培養液中で培養した細菌由来の抽出物に含まれる化合物を、HPLC を用いて分離精製し化合物ライブラリーを構築した。

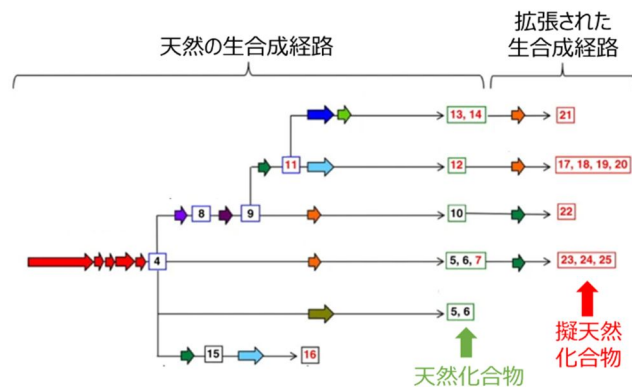


図4 ゲノムマイニングによる生合成経路の拡張

(*Nature Communications*, 2020, doi:10.1038/s41467-020-15664-4)

サイレンシング阻害剤を加えた培養液中で培養した細菌由来の抽出物に含まれる化合物を、HPLC を用いて分離精製し化合物ライブラリーを構築した。

化合物スクリーニング系の構築

- 抗 AdV 薬の簡便・迅速なスクリーニング系を構築：** AdV は様々なヒトの組織に感染し、胃腸炎、結膜炎、心筋炎、肺炎及び肝炎を引き起こす。健康人に感染した場合、大部分の AdV 感染症は自然に治癒するが、免疫抑制患者にとって AdV 感染症は生命を脅かす疾患となりうる。また、AdV の角膜及び結膜への感染は流行性角結膜炎 (EKC) の原因として知られている。本研究では、抗 AdV 活性を有する化合物を簡便にスクリーニングする実験系の構築を行った。ヒト白血球由来の MT-2 細胞株に AdV を感染させ、5 日後に MTT 試薬を用いて生

存細胞を検出する手法を新たに構築した (*Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 2020, doi: 10.1177/2040206620921319)。これまで AdV の抗ウイルス活性評価には、接着細胞を用いたプラーク法や qPCR 法を用いていたが、本手法では浮遊細胞である MT-2 細胞を用いており、抗ウイルス活性の検出も MTT 法を使用するため実験にかかる時間や煩雑な実験操作を必要とせず迅速な化合物スクリーニングが可能となる。

• **抗結核菌薬の簡便なスクリーニング系を構築：**

試験管内での結核菌の増殖速度が遅い事を利用して、結核菌に対して殺菌効果有する化合物を迅速にスクリーニングする手法の開発を行った。殺菌効果の検出には、Microbial Viability Assay Kit-WST (Dojindo) を使用した。実験系の構築には結核菌ではなく BCG を用いた。結核や BCG に対し殺菌作用が報告されているリフ

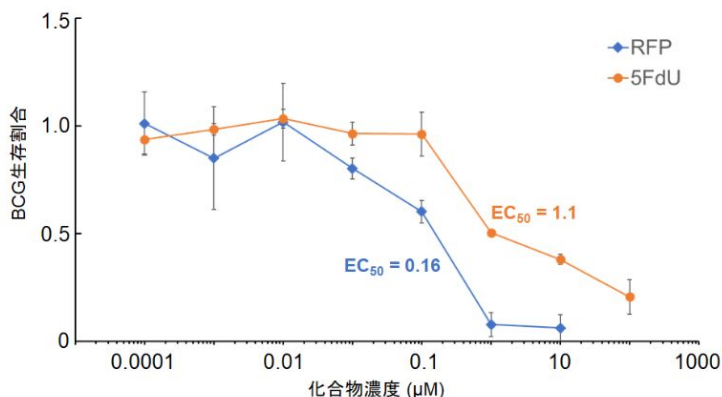


図 5 BCG に対する化合物スクリーニング系の構築

アンピシリン (RFP) を陽性コントロールとし、5-fluoro-2'-deoxyuridine (5-FdU) が BCG に対して殺菌作用を發揮するかどうかを検討した。薬剤存在下で BCG を 24 時間培養後、染色試薬を添加、24 時間後に OD₄₅₀ を測定した (図 5)。結果、陽性コントロールとして用いた RFP は BCG に対して殺菌作用を示した。また、5-FdU (EC₅₀ = 1.1 μM) についても RFP (EC₅₀ = 0.16 μM) より殺菌効果は弱いものの BCG に対して薬効を示した。本研究により、殺菌効果を發揮する化合物に関しては 48 時間という短期間で BCG に対する化合物の抗菌活性を検出するスクリーニング系が構築できた。

化合物スクリーニング

- **新規抗 HIV 剤の同定：** 分担研究者の浅井等によって合成された擬天然化合物を用いて様々なウイルスに対する活性評価を実施した結果、HIV に対して高い活性を發揮する化合物を同定した。MAGI 細胞を用いた time of addition 法により作用機序の解析を行った結果、同定した化合物がウイルス感染における前期過程を阻害することを明らかにした (*Nature Communications*, 2020, doi:10.1038/s41467-020-15664-4)。日本たばこ産業 (JT) によって合成された化合物が HIV のインテグラーゼを阻害し、既存のインテグラーゼ阻害剤とは異なる作用機序を示すことを明らかにした (*Journal of Virology*, 2022, doi: 10.1128/JVI.01843-21)。
- **新規抗菌薬の同定：** 近年、これまでに開発されてきた種々の抗菌薬に対する多剤耐性菌 (AMR) の出現が人類の新たな脅威となっている。AMR に起因する死亡者数は、このまま何も対策が講じられない場合、2050 年には現在の癌の死亡者数を大きく上回り、1000 万人を超えると予想されている。今回、我々はピリミジン誘導体が薬剤耐性グラム陽性菌に高い抗菌効果を發揮し、既存の抗菌薬と交叉耐性を持たない事を示した (*ACS Infectious Diseases*, 2020, doi: 10.1021/acsinfecdis.9b00305)。ピリミジン誘導体を含む核酸誘導体は、抗ウイルス薬や抗がん剤として使用されている。本研究では、5-FU に代表されるピリミジン系抗癌剤をプローブとして用い、ピリミジン系の核酸医薬品が薬剤耐性を獲得したグラム陽性菌に高い抗菌作用を示す事を明らかにするとともに、これらの化合物が細菌のチミジン合成酵素を標的としチミジン合成阻害によるチミン欠損死 (thymineless death) 誘導により抗菌活性を發揮する事を明らかにした。一方で、同じくピリミジン系抗癌剤であるゲムシタピン (dFdC) は、他のピリミジン誘導体とは異なりチミジン合成酵素ではなくシチジンリン酸化酵素を阻害していた。本研究成果は、AMR に対抗する新たな抗菌薬開発に資する。
- **新規抗菌薬標的の同定：** 葉酸サイクルを介した 1 炭素 (1C) 代謝は、原核および真核細胞に共通する代謝経路であり、葉酸サイクルを介して生命活動に必須となるアミノ酸や核酸の合成、エピゲノム制御に関与している。1C 代謝において重要な役割を果たすセリンヒドロメチルトランスフェラーゼ (SHMT) と呼ばれる酵素は、近年、抗マラリア薬や抗がん剤の標的として注目されている。一方で、抗菌薬の標的タンパクとしての評価は行われていない。我々は、SHMT を標的とする抗がん剤として開発された (+)-SHIN-1 という化合物を用いて、SHMT が抗菌薬の標的タンパクとして有用であると共に、SHMT 阻害剤と核酸系化合物

の併用により相乗効果が発揮されることを明らかにした (*Communications Biology*, 2022, just accepted)。

結晶構造解析

- E. faecium* 由来 SHMT (*efm*SHMT) と (+)-SHIN-1 の相互作用様式解明：**
 (+)-SHIN-1 が *E. faecium* に対して非常に強力な抗菌活性 ($EC_{50} = 0.05$ nM) を発揮したので、その相互作用様式を明らかにするために *efm*SHMT と (+)-SHIN-1 からなる複合体を結晶化し、構造解析を行った (図 6)。構造解析の結果、(+)-SHIN-1 は *efm*SHMT と複数の水素結合と疎水性結合を形成し、SHMT の構造中で不安定な構造部分を安定化させることで強力に結合していると示唆された。また、ヒト由来 SHMT と細菌由来 SHMT の活性中心部位を比較することで、ヒトと細菌の SHMT に構造的な違いを確認した (*Communications Biology*, 2022, accepted)。これ等の成果は、より強力な細菌特異的な SHMT 阻害剤の開発に資するだけでなく、新たな抗がん剤や抗マラリア薬開発に有用な知見となる。

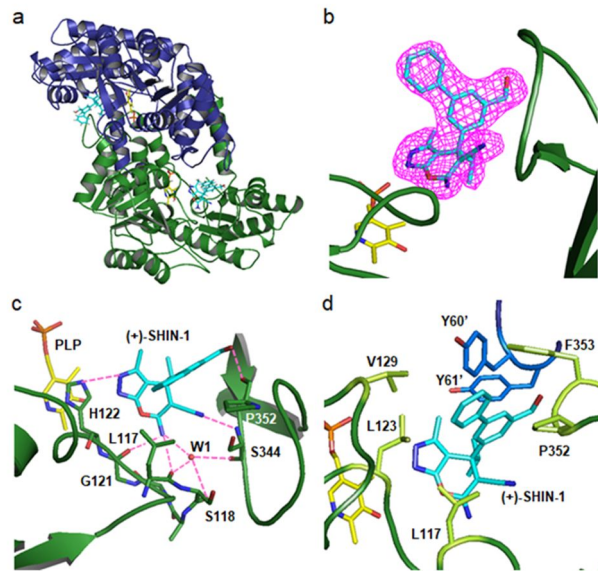


図 6 *efm*SHMT と (+)-SHIN-1 からなる複合体の構造解析 (a) 複合体全体の三次元構造、(b) *efm*SHMT に結合した (+)-SHIN-1 とその電子密度、(c) *efm*SHMT と (+)-SHIN-1 間で形成される水素結合、(d) (+)-SHIN-1 と疎水性結合を形成するアミノ酸残基を示す。

- SARS-CoV-2 由来メインプロテアーゼ (M_{pro}) 阻害剤の構造解析：**

国立国際医療研究センターの満屋博士等によって開発された新規 M_{pro} 阻害剤 GRL-2420 と M_{pro} の相互作用様式を解析するため、 M_{pro} と GRL-2420 の複合体を結晶化し構造解析を行った (*Nature Communications*, 2021, doi: 10.1038/s41467-021-20900-6)。解析の結果、GRL-2420 は M_{pro} の活性中心近傍に結合し、中心付近に存在するシステイン残基と可逆的な共有結合を形成していた (図 7)。

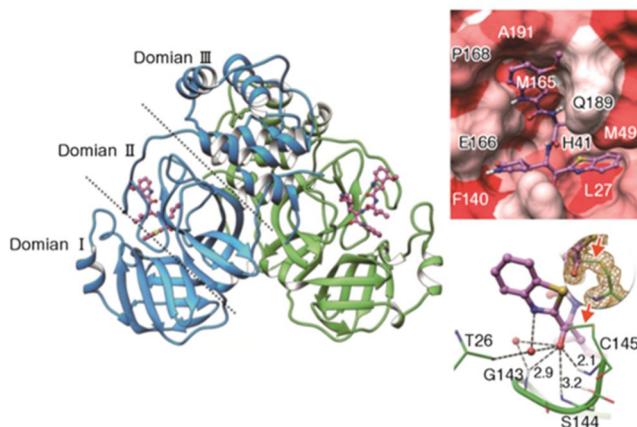


図 7 M_{pro} と新規化合物の結晶構造解析：新規化合物は M_{pro} の活性部位周辺で水素結合を形成してその酵素活性を阻害し SARS-CoV-2 の感染・増殖をブロックする。 M_{pro} の Cys-145 と新規化合物間での共有結合形成も明らかとなった (右下赤矢印)。 *Nature Communications*, 2021, doi: 10.1038/s41467-021-20900-6

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計31件（うち査読付論文 29件 / うち国際共著 7件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Oshima Kengo, Nakajima Chie, Hirata Kazushige, Hayashi Hironori, Kodama Eiichi N., Fukushima Yukari, Suzuki Yasuhiko, Kanamori Hajime, Baba Hiroaki, Aoyagi Tetsuji, Tokuda Koichi, Kaku Mitsuo	4. 巻 S1341-321X
2. 論文標題 Disseminated tuberculosis with paradoxical reactions caused by a Mycobacterium tuberculosis strain belonging to the Indo-Oceanic lineage: An imported case in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 00048-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2022.02.008	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 Ohata Yoshitsugu, Tomonaga Mitsunori, Watanabe Yasuo, Tomura Keiko, Kimura Koji, Akaki Tatsuo, Adachi Kaoru, Kodama Eiichi N., Matsuzaki Yuji, Hayashi Hironori	4. 巻 96
2. 論文標題 Antiviral Activity and Resistance Profile of the Novel HIV-1 Non-Catalytic Site Integrase Inhibitor JTP-0157602	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e0184321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.01843-21	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 Itoh Naoya, Akazawa Nana, Kanawaku Eri, Murakami Hiromi, Ishibana Yuichi, Kawamura Daichi, Kawabata Takanori, Mori Keita, Kodama Eiichi N., Ohmagari Norio	4. 巻 17
2. 論文標題 Effects of infectious disease consultation and antimicrobial stewardship program at a Japanese cancer center: An interrupted time-series analysis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0263095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0263095	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 Biyani Radhika, Sharma Kirti, Kojima Kenji, Biyani Madhu, Sharma Vishnu, Kumawat Tarun, Juma Kevin Maafu, Yanagihara Itaru, Fujiwara Shinsuke, Kodama Eiichi, Takamura Yuzuru, Takagi Masahiro, Yasukawa Kiyoshi, Biyani Manish	4. 巻 11
2. 論文標題 Development of robust isothermal RNA amplification assay for lab-free testing of RNA viruses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-95411-x	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

1. 著者名 Morishita Yohei, Tsukada Kento, Murakami Kazuma, Irie Kazuhiro, Asai Teigo	4. 巻 85
2. 論文標題 Synthetic Biology-Based Discovery of Diterpenoid Pyrones from the Genome of <i>Eupenicillium shearii</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Natural Products	6. 最初と最後の頁 384 ~ 390
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jnatprod.1c00973	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 Amano Masayuki, Yedidi Ravikiran S., Salcedo-Gomez Pedro Miguel, Hayashi Hironori, Hasegawa Kazuya, Martyr Cuthbert D., Ghosh Arun K., Mitsuya Hiroaki	4. 巻 66
2. 論文標題 Fluorine Modifications Contribute to Potent Antiviral Activity against Highly Drug-Resistant HIV-1 and Favorable Blood-Brain Barrier Penetration Property of Novel Central Nervous System-Targeting HIV-1 Protease Inhibitors <i>In Vitro</i>	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e0171521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/aac.01715-21	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 Suzuki Yoshihide, Ichinohe Keisuke, Sugawara Akihiro, Kida Shinya, Murase Shinya, Zhang Jing, Yamada Osamu, Hattori Toshio, Oshima Yoshiteru, Kikuchi Haruhisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Development of Indole Alkaloid-Type Dual Immune Checkpoint Inhibitors Against CTLA-4 and PD-L1 Based on Diversity-Enhanced Extracts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Chemistry	6. 最初と最後の頁 766107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fchem.2021.766107	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 Hozawa Atsushi, Eiichi N kodama, et.al.	4. 巻 31
2. 論文標題 Study Profile of the Tohoku Medical Megabank Community-Based Cohort Study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 65 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190271	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 Tsukada Kento, Shinki Shono, Kaneko Akiho, Murakami Kazuma, Irie Kazuhiro, Murai Masatoshi, Miyoshi Hideto, Dan Shingo, Kawaji Kumi, Hayashi Hironori, Kodama Eiichi N., Horii Aki, Salim Emil, Kuraishi Takayuki, Hirata Naoya, Kanda Yasunari, Asai Teigo	4. 巻 11
2. 論文標題 Synthetic biology based construction of biological activity-related library of fungal decalin-containing diterpenoid pyrones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-15664-4	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 Nakagawara Kohsuke, Hayashi Hironori, Kawaji Kumi, Sasano Mina, Kodama Eiichi N	4. 巻 28
2. 論文標題 Application of human lymphoid cells for the evaluation of antivirals against human adenovirus type 19: Zalcitabine has superior activity compared to cidofovir	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antiviral Chemistry and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 6620921319
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2040206620921319	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 Tsuboi Akito, Kodama Eiichi N., et.al.	4. 巻 251
2. 論文標題 Design and Progress of Oral Health Examinations in the Tohoku Medical Megabank Project	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Tohoku Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 97 ~ 115
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1620/tjem.251.97	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 Oikawa Yoshitsugu, Hayashi Hironori, Kodama Eiichi N., et.al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Mitochondrial dysfunction underlying sporadic inclusion body myositis is ameliorated by the mitochondrial homing drug MA-5	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0231064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0231064	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 Sugawara Junichi, Kodama Eiichi, e.al.	4. 巻 1
2. 論文標題 Maternal Baseline Characteristics and Perinatal Outcomes: The Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20200338	査読の有無 無
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 Sakamoto Masashi, Sasaki Daisuke, Ono Yuichi, Makino Yuko, Kodama Eiichi N.	4. 巻 8
2. 論文標題 Implementation of evacuation measures during natural disasters under conditions of the novel coronavirus (COVID-19) pandemic based on a review of previous responses to complex disasters in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Progress in Disaster Science	6. 最初と最後の頁 100127 ~ 100127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pdisas.2020.100127	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 Saito Sho, Hayakawa Kayoko, Tsuzuki Shinya, Ishikane Masahiro, Nagashima Maki, Mezaki Kazuhisa, Sugiki Yuko, Tajima Taichi, Matsunaga Nobuaki, Ide Satoshi, Kinoshita Noriko, Kusama Yoshiki, Fujitomo Yumiko, Nakamoto Takato, Toda Yuta, Kaku Mitsuo, Kodama Eiichi N., Ohmagari Norio	4. 巻 65
2. 論文標題 A Matched Case-Case-Control Study of the Impact of Clinical Outcomes and Risk Factors of Patients with IMP-Type Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 e01483-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.01483-20	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 Hattori Shin-ichiro, Hayashi Hironori, Kodama Eiichi N., et.al.	4. 巻 12
2. 論文標題 A small molecule compound with an indole moiety inhibits the main protease of SARS-CoV-2 and blocks virus replication	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 668
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-20900-6	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

1. 著者名 Zhang Jing, Yamada Osamu, Kida Shinya, Murase Shinya, Hattori Toshio, Oshima Yoshiteru, Kikuchi Haruhisa	4. 巻 1
2. 論文標題 Downregulation of PDL1 via amide analogues of brefelamide: Alternatives to antibody-based cancer immunotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 3150-3158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2020.8553	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

1. 著者名 Sasaki Hitomi, Kubohara Yuzuru, Ishigaki Hirota, Takahashi Katsunori, Eguchi Hiromi, Sugawara Akihiro, Oshima Yoshiteru, Kikuchi Haruhisa	4. 巻 25
2. 論文標題 Two New Terpenes Isolated from Dictyostelium Cellular Slime Molds	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 2895 ~ 2895
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25122895	査読の有無 無
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 Morishita Yohei, Aoki Yu, Ito Mei, Hagiwara Daisuke, Torimaru Kensho, Morita Daichi, Kuroda Teruo, Fukano Hanako, Hoshino Yoshihiko, Suzuki Masato, Taniguchi Tohru, Mori Keiji, Asai Teigo	4. 巻 22
2. 論文標題 Genome Mining-Based Discovery of Fungal Macrolides Modified by glycosylphosphatidylinositol (GPI)-Ethanolamine Phosphate Transferase Homologues	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5876 ~ 5879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01975	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 Bulut Haydar, Hattori Shin-ichiro, Aoki-Ogata Hiromi, Hayashi Hironori, Das Debananda, Aoki Manabu, Davis David A., Rao Kalapala Venkateswara, Nyalapatla Prasanth R., Ghosh Arun K., Mitsuya Hiroaki	4. 巻 10
2. 論文標題 Single atom changes in newly synthesized HIV protease inhibitors reveal structural basis for extreme affinity, high genetic barrier, and adaptation to the HIV protease plasticity	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 10664 - 10675
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-65993-z	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 Kuriyama Shinichi, Kodama Eiichi, et al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Cohort Profile: Tohoku Medical Megabank Project Birth and Three-Generation Cohort Study (TMM BirThree Cohort Study): rationale, progress and perspective	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 18 ~ 19m
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/ije/dyz169	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 Oe Chihiro, Hayashi Hironori, Hirata Kazushige, Kawaji Kumi, Hashima Fusako, Sasano Mina, Furuichi Maaya, Usui Emiko, Katsumi Makoto, Suzuki Yasuhiko, Nakajima Chie, Kaku Mitsuo, Kodama Eiichi N.	4. 巻 1
2. 論文標題 Pyrimidine Analogues as a New Class of Gram-Positive Antibiotics, Mainly Targeting Thymineless-Death Related Proteins	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Infectious Diseases	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsinfectdis.9b00305	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 Takamatsu Yuki, Aoki Manabu, Bulut Haydar, Das Debananda, Amano Masayuki, Sheri Venkata Reddy, Kovari Ladislau C., Hayashi Hironori, Delino Nicole S., Ghosh Arun K., Mitsuya Hiroaki	4. 巻 63
2. 論文標題 Novel Protease Inhibitors Containing C-5-Modified bis-Tetrahydrofuranylurethane and Aminobenzothiazole as P2 and P2 Ligands That Exert Potent Antiviral Activity against Highly Multidrug-Resistant HIV-1 with a High Genetic Barrier against the Emergence of Drug Resistance	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00372-19	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 Amano Masayuki, Salcedo-G-mez Pedro Migue, Yedidi Ravikiran S., Zhao Rui, Hayashi Hironori, Hasegawa Kazuya, Nakamura Tomofumi, Martyr Cuthbert D., Ghosh Arun K., Mitsuya Hiroaki	4. 巻 63
2. 論文標題 Novel Central Nervous System (CNS)-Targeting Protease Inhibitors for Drug-Resistant HIV Infection and HIV-Associated CNS Complications	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.00466-19	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 Hattori Shin-ichiro, Hayashi Hironori, Bulut Haydar, Rao Kalapala Venkateswara, Nyalapatla Prasanth R., Hasegawa Kazuya, Aoki Manabu, Ghosh Arun K., Mitsuya Hiroaki	4. 巻 63
2. 論文標題 Halogen Bond Interactions of Novel HIV-1 Protease Inhibitors (PI) (GRL-001-15 and GRL-003-15) with the Flap of Protease Are Critical for Their Potent Activity against Wild-Type HIV-1 and Multi-PI-Resistant Variants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Antimicrobial Agents and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AAC.02635-18	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 Kubohara Yuzuru, Shiratsuchi Yoshiko, Ishigaki Hirota, Takahashi Katsunori, Oshima Yoshiteru, Kikuchi Haruhisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Antimicrobial Activities of Dictyostelium Differentiation-Inducing Factors and Their Derivatives	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 163 ~ 163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9050163	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 Totsuka, Makioka, Iizumi, Takahashi, Oshima, Kikuchi, Kubohara	4. 巻 9
2. 論文標題 Halogen-Substituted Derivatives of Dictyostelium Differentiation-Inducing Factor-1 Suppress Serum-Induced Cell Migration of Human Breast Cancer MDA-MB-231 Cells in Vitro	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 256 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom9070256	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 Morishita Yohei, Okazaki Yusuke, Luo Yi Yi, Nunoki Jun, Taniguchi Tohru, Oshima Yoshiteru, Asai Teigo	4. 巻 17
2. 論文標題 Use of plant hormones to activate silent polyketide biosynthetic pathways in Arthrinium sacchari, a fungus isolated from a spider	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 780 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob02837k	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 Kaneke Akiho, Morishita Yohei, Tsukada Kento, Taniguchi Tohru, Asai Teigo	4. 巻 17
2. 論文標題 Post-genomic approach based discovery of alkylresorcinols from a cricket-associated fungus, <i>Penicillium soppi</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5239 ~ 5243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c9ob00807a	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 Morishita Yohei, Zhang Huiping, Taniguchi Tohru, Mori Keiji, Asai Teigo	4. 巻 21
2. 論文標題 The Discovery of Fungal Polyene Macrolides via a Postgenomic Approach Reveals a Polyketide Macrocyclization by trans-Acting Thioesterase in Fungi	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4788 ~ 4792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b01674	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 Morishita Yohei, Sonohara Terutaka, Taniguchi Tohru, Adachi Kiyohiro, Fujita Makoto, Asai Teigo	4. 巻 18
2. 論文標題 Synthetic-biology-based discovery of a fungal macrolide from <i>Macrophomina phaseolina</i>	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 2813-2816
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0ob00519c	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 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 児玉栄一
2. 発表標題 COVID-19のこれまでとこれから
3. 学会等名 第35回宮城県臨床細胞学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤由希, 西村壮央, 志賀皓介, 菅原章公, 菊地晴久
2. 発表標題 Brefeldin A の構造に基づいたペプチドアルカロイドライブラリーの構築
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 室谷拓治, 佐々木瞳, 菅原章公, 菊地晴久
2. 発表標題 Pseudomonas 属細菌を栄養源として利用した細胞性粘菌由来二次代謝産物
3. 学会等名 日本薬学会第141年会(広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 惟村壮哉, 菅原 章公, 菊地 晴久
2. 発表標題 官能基化ヒドロシランを用いた非対称内部アルキンに対する -E 選択的ヒドロシリル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会(広島)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本間悠人, 森下陽平, 塚田健人, 浅井禎吾
2. 発表標題 Chaetomium属菌のゲノム上にコードされた新規デプシペプチドの獲得
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 廣川瑞樹、森下陽平、塚田健人、浅井禎吾
2. 発表標題 ゲノムマイニングと麹菌異種発現系を用いたHymeglusinの生合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mami Hirano, Masaya Hagiwara, Nahoko Bailey Kobayashi, Tetsuhiko Yoshida, Eiichi N. Kodama, and Ikuhiko Nakase.
2. 発表標題 Extracellular vesicle-secretion system based on cell-encapsulated agarose gel for cell therapy.
3. 学会等名 ASEMV Annual Meeting 2019, American Society for Exosomes and Microvesicles (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高原葵、平田和成、林宏典、河治久実、井貫晋輔、大野浩章、児玉栄一、大石真也
2. 発表標題 麻疹ウイルス膜融合阻害ペプチドの構造活性相関研究 抗ウイルス活性に必要な最小配列の同定
3. 学会等名 第69回 日本薬学会関西支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsutomu Murakami, Kento Ebihara, Takuya Kobayakawa, Masayuki Fujino, Eiichi Kodama, and Hirokazu Tamamura.
2. 発表標題 Elucidation of mechanism of HIV-1 fusion inhibitors developed by dimerization strategy
3. 学会等名 the Japanese Society for Virology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高原葵、中津亨、平田和成、林宏典、河治久実、井貫晋輔、大野浩章、加藤博章、児玉栄一、大石真也
2. 発表標題 麻疹ウイルス膜融合阻害ペプチドの最小活性配列の同定と相互作用解析
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazushige Hirata, Aoi Takahara, Kumi Kawaji, Hironori Hayashi, Shinya Oishi, and Eiichi N.Kodama.
2. 発表標題 The resistant mechanism of measles virus against peptide based fusion inhibitors
3. 学会等名 The29th KSCLM Annual Meeting, Korean Society for Clinical Laboratory Microbiology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村上努、海老原健人、小早川拓也、藤野真之、児玉栄一、玉村啓和
2. 発表標題 二量体化HIV-1膜融合阻害剤の作用機序
3. 学会等名 第33回 日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 服部真一郎、Haydar Bulut、林 宏典、青木 学、青木宏美、長谷川和也、Arun K. Ghosh、満屋裕明
2. 発表標題 HIVプロテアーゼ阻害剤GRL-142とその誘導体の強力な抗ウイルス活性発揮機序の解明
3. 学会等名 第33回 日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高松悠樹、青木 学、 Haydar Bulut、 Debananda Das、 天野将之、 Venkata Reddy Sheri、 Ladislau C. Kovari、 林 宏典、 Nicole S. Delino、 Arun K. Ghosh、 満屋裕明
2. 発表標題 P2-bis-THF基およびP2'-CpAbt基 を有し、多剤耐性HIV変異株に 対しても強力な抗ウイルス活性を発揮する新規プロテアーゼ阻害薬の同定
3. 学会等名 第33回 日本エイズ学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 志賀皓介、西村壮央、菅原章公、米澤貴之、大島吉輝、菊地晴久
2. 発表標題 Humulene 骨格を基盤としたテルペノイドアルカロイド型化合物ライブラリーの構築
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅原章公、前野勝光、宮有希、大島吉輝、菊地晴久
2. 発表標題 ケミカルスペースの拡大を指向したケイ素原子含有天然物様ライブラリーの構築
3. 学会等名 第37回メディシナルケミストリーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮有希、菅原章公、前野勝光、大島吉輝、菊地晴久
2. 発表標題 構造多様性を指向したケイ素原子含有メロテルペノイド様化合物群の創出
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚田健人, 金子秋穂, 新木翔之, 河治久実, 林宏典, 児玉栄一, 倉石貴透, 村井正俊, 三芳秀人, 村上一馬, 入江一浩, 平田尚也, 諫田泰成, 浅井禎吾
2. 発表標題 糸状菌ジテルペノイドピロン類のコンビナトリアル合成と生物活性評価
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	浅井 禎吾 (Asai Teigo) (60572310)	東北大学・薬学研究科・教授 (11301)	
研究分担者	菊地 晴久 (Kikuchi Haruhisa) (90302166)	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・教授 (32612)	
研究分担者	林 宏典 (Hayashi Hironori) (00752916)	東北大学・災害科学国際研究所・助教 (11301)	

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
---------	---------