

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月20日現在

機関番号：33910

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2011

課題番号：20390028

研究課題名（和文）高病原性トリインフルエンザウイルスの新型ヒトウイルスヘマグルチニンの変異機構の解明と創薬

研究課題名（英文）Hemagglutinin mutations responsible for the binding of highly pathogenic influenza virus to human type receptors and influenza drug discovery.

研究代表者

鈴木 康夫（SUZUKI YASUO）

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号：00046278

研究成果の概要（和文）：研究期間（2008年4月～2011年3月）中に、いくつかの高病原性トリインフルエンザウイルス（H5N1亜型）の新型ヒトウイルスヘマグルチニン（HA）の変異機構を明らかにし、インフルエンザ創薬の基盤を確立した。

(1) 「患者」のみならず「鳥」から分離された高病原性鳥インフルエンザウイルス（H5N1亜型）HA（H5）スパイクの複数のアミノ酸置換がヒト型レセプター（Neu5Ac α 2,6Gal）結合特異性を増加させることを見出し、それらのアミノ酸を同定した。これらの亜系統の変異ウイルスは、ヒトの気道細胞への吸着性を獲得していた。我々は、さらに実験的に遺伝子交雑させた変異ウイルス（H5HA/H1N1）（2009年パンデミックH1N1ウイルス遺伝子を7つ、H5ウイルスのHA遺伝子を1つ持つウイルスのHAにわずか4つのアミノ酸置換を導入したウイルス）は、ヒト型レセプターへの結合性を獲得し、ヒトインフルエンザウイルス感染モデルであるフェレット間で、飛沫感染を起こさせることを確認した。この発見は、鳥インフルエンザウイルスがヒトを含む哺乳動物間での伝播能力を獲得する分子メカニズム、進化過程を解明する上で重要な知見を提供する。

(2) ブタ、イヌ、ネコ、発育鶏卵などH5N1感受性宿主動物における標的細胞のウイルスHAレセプターN-結合型シアロ糖鎖の精密構造を明らかにした。

(3) ヒトインフルエンザウイルスの宿主細胞への吸着、増殖、細胞からの出芽を阻害する新規合成または天然分子を15以上明らかにし、インフルエンザ創薬の基盤を構築した。

研究成果の概要（英文）：During the period (April, 2008 – March 2012) of this grant, we clarified several new mechanisms on the hemagglutinin (HA) mutations responsible for the binding of highly pathogenic influenza virus (H5N1 subtype) to human type receptors and got progress on the drug discovery for influenza.

(1) We identified several type of amino acid substitutions in the HA (H5) spike of highly pathogenic avian influenza viruses (H5N1 subtype) isolated from not only “patients” but also from “birds” that increase their human-type receptor (Neu5Ac α 2,6Gal) specificity. Viruses in those sublineages exhibited increased attachment and infectivity in the human respiratory tract. We also identified an experimental reassortant H5 HA/H1N1 virus—comprising H5 HA (from an H5N1 virus) with only four amino acid mutations and the remaining seven gene segments from a 2009 pandemic H1N1 virus—that exhibited increased attachment to the human type receptor and was capable of “droplet transmission in a ferret model”. Our findings may help to advance our understanding of the mechanisms and evolutionary pathways that contribute to avian influenza virus transmission in mammals.

(2) We also determined the fine chemical structures of H5N1 viral HA receptor N-linked sialo sugar chains of several target cells of H5N1 host animals, such as pig, dog, cat, embryonated chicken eggs.

(3) We developed more than 15 new synthetic and native compounds which inhibit human influenza virus receptor binding, replication and budding from the infected host cells.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計

2008年度	5600,000	1,680,000	7,280,000
2009年度	3600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	3100,000	930,000	4,030,000
2011年度	2500,000	750,000	3,250,000
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：インフルエンザウイルス、ヘマグルチニン、高病原性鳥インフルエンザウイルス

1. 研究開始当初の背景

(1) **高病原性鳥インフルエンザウイルス**：インフルエンザウイルスの宿主は様々な動物種にまたがる。特にA型ウイルスは、カモなどの野生水鳥を自然宿主とし、これと共生している間、ウイルスは病原性を示さないが、他の動物種への伝播と継続流行により、高病原性に変異する場合がある(図1)。自然界ではカモ-ヒト間でのウイルス伝播は起こらないとされていたが、1997年、ホンコンで、カモから、アヒルを経てニワトリに伝播したA型ウイルス(H5N1亜型)が変異し致死性となり、これが直接ヒトへ伝播、18名に感染、6名が死亡。その後、この高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)は、2003年、ホンコン・中国南部で再びヒトへ侵入、2004年1月には韓国を経て、日本へ侵入、わずか数ヶ月の間にアジア各国へと拡散した。現在、本ウイルスは、ロシア、ヨーロッパを経て、中近東、アフリカにまで拡散し、トリ間で世界流行の兆しを見せていた。本ウ

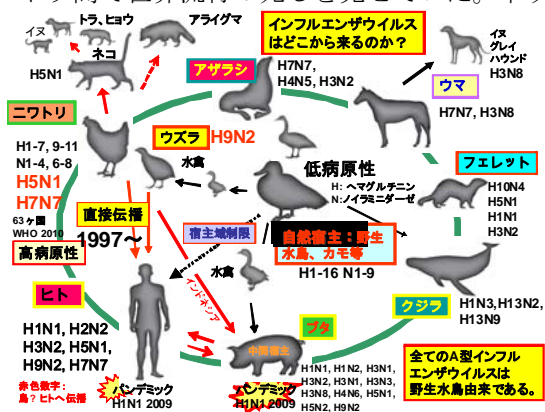


図1 インフルエンザウイルスの宿主域

イルスは、2003年以降、世界12カ国で直接ヒトへ伝播し、それまでに、330人に感染、うち202人が死亡した(2007年10月8日現在、WHO)。致死率は61%であり、極めて高い。以上の背景から、インフルエンザウイルスの宿主間伝播機構の解明、特にH5N1のヒトへの伝播機構の解明は、ウイルス制御に関わる重要な課題であった。本ウイルスはシアル酸含有糖鎖を宿主受容体としており、この

機構解明には、ウイルス学と糖鎖生物学の最新の学識と技術の融合・駆使が必須であった。(2) **抗インフルエンザ創薬**：新型ウイルスに対するワクチンは、新たに発生したウイルスの抗原性を基本にするため、それが発生していない当時、創製は難しい。本研究では、変異を克服した抗インフルエンザ薬開発研究も大きな目的の一つとして推進した。当時、タミフルが、パンデミック対策における備蓄の対象になっていたが、我々は、ベトナムで予防的に投与されたH1N1患者で、数種のタミフル耐性株を初めて分離・確認(Nature, 437, 1108 (2005)) しており、次世代の変異を克服した新しい抗インフルエンザ薬の開発とその備蓄が必須となりつつあった。

2. 研究の目的

(1) **研究開始までの経緯**：代表者は、インフルエンザウイルス感染における機能的糖鎖受容体の解明、宿主域変異の機構、新規抗ウイルス薬開発の基盤創製を先駆的に推進してきた。また、高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒト型ウイルスへ変換する上で重要なウイルスヘマグルチニン(HA)分子内アミノ酸置換変異部位の発見、中国、ベトナムでヒトから分離されたH5N1のヒト間伝播可能なヒト型ウイルスへの変異の発見とHA分子内変異に関する新知見、ヒト気道初代培養細胞におけるヒト、鳥ウイルス受容体シアロ糖鎖解析と証明などの知見を得た。また、様々なウイルスの糖鎖受容体の解明と抗ウイルス剤の開発を行ってきた。

(2) **研究目的**：上記の成果を踏まえ、研究期間内(4年間)で、次の項目を達成することを目的とした。1) 鳥インフルエンザウイルスのヒト型レセプター結合性変異の高感度、迅速監視システムの開発。2) ウイルスHAとNAスパイクのわずか数個のアミノ酸置換により高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒト-ヒト伝播を可能とする変異を遂げる可能性の検証。3) 動物におけるインフルエンザウイルスレセプターシアロ糖鎖精密構造解析。4) ウイルスの病原性発現にウイルスノイラミニダーゼ(NA)スパイクの新しい役割がある可能性。4) 地球レベル(特

にヒトへの伝播が急速に広がりつつあるエジプト、ラオスなど)におけるH5N1ウイルスの遺伝子並びにフェノタイプ変異およびヒト型レセプターへの結合性獲得に関する分子機構解明。4) 抗ウイルス活性の迅速、簡便な測定系の構築、様々な化学合成、天然複合糖質の抗インフルエンザ活性物質の同定など、創薬に向けての応用研究。

(3) 副次的目的:「糖鎖薬学、糖鎖ウイルス学」という新研究領域の創製にも繋がる。

3. 研究の方法

(1) 高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの伝播機構の解明と感染制御:平成20～23年度の4年間で、(1)、(2)を並行的に達成した。(1)の課題達成のために、4年間で、下記の問題点(A～G)の解決および感染制御に関わる研究を推進した。A) 高病原性鳥インフルエンザウイルスがこれまでの常識を越えて、ヒトへ伝播、感染できたのは何故か? B) 高病原性鳥インフルエンザウイルスがヒトの間で流行するようになるにはどのような変異が必要か? C) 高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒトへの伝播モデルとして、1918年スペイン風邪パンデミック株とその受容体認識特異性、受容体破壊酵素分子(ノイラミニダーゼ、NA)の特徴および病原性の解析。D) 高病原性鳥インフルエンザウイルスの受容体とヒトの間で流行しているインフルエンザウイルスの受容体とはどのように異なるのか? E) インフルエンザウイルスの標的器官である、ヒトの上気道、カモ、ニワトリ、ウズラなどのトリ腸管、ブタ上気道などの細胞には実際どのようなインフルエンザウイルス受容体(シアロ糖鎖)が存在するのか? F) 自然宿主であるカモのインフルエンザウイルスが宿主を変える機構、新たな宿主における高病原性獲得の機構は何か? G) 高病原性鳥インフルエンザウイルスが動物(インフルエンザウイルスのヒト感染モデル動物であるフェレット)間で飛沫核感染するにはウイルスヘマグルチニン分子にどのような変異が必要か?

(2) ウイルスの変異を克服した次世代抗インフルエンザ薬開発の基盤開発: (2)の課題の解決には、H) これまでの成果を基に、ウイルスの変異に関わらず効果的な抗インフルエンザウイルス薬の創製にはどのような工夫が必要か? I) 簡便且つ高感度の抗ウイルス活性測定法の開発とこれを駆使するハイブットスクリーニング系の開発、J) 自然界で得られる材料(食材、生薬など)から抗インフルエンザ活性物質の探索などを基本にした研究を進めた。

4. 研究成果

(1) 平成23年度の成果:

①高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1)がヒト型のレセプターを認識できるためにはH5ヘマグルチニン(HA)分子内のわずかに4つのアミノ酸置換が重要であることを初めて明らかにした。この変異は、フェレット間の飛沫感染も可能とすることを確認した。本結果から、H5のHAタンパク質を持ち、かつほ乳類でよく感染するウイルスが存在可能であることが示された。(Nature, 2012)。

②インフルエンザウイルスおよび宿主細胞(MDCK細胞および発育鶏卵CAM)のN-結合型糖鎖構造をHPLCマッピング、MALDI-TOF-MSにより解析した。その結果、インフルエンザウイルススパイクのN-グリカン糖鎖構造は宿主細胞膜が持つ糖鎖構造を反映していることを明らかにした。

③カモのウイルス(H3N2)をウズラへ実験的に19世代経代感染を行い、ウイルスの変異(ウイルスヘマグルチニン、HAおよびノイラミニダーゼ、NAスパイク遺伝子、レセプター結合特異性などの変異)を調べた。その結果、HA分子内アミノ酸はヒト季節性インフルエンザウイルスH3に類似性を獲得した。以上から、ウズラは、水鳥がヒトへの伝播能力を獲得できる中間宿主となり得ることが証明された。

④シアロ酸のC-5位およびC-2位の置換基のインフルエンザウイルスのヘマグルチニン(HA)およびノイラミニダーゼ(NA)に対する影響を調べた。このシアロ糖鎖ポリマーはインフルエンザウイルスのHA、NAのdual inhibitorとしてユニークな性質を持つことが明らかとなった。

⑤エジプトのニワトリから分離されたH5N1株から世界ではじめて、ヒト型レセプター(Neu5Ac α 2-6Gal β 1-)にも結合できる株(鳥型およびヒト型両方のレセプターへ結合できる株)を見出した。ここで、重要なことは、高病原性鳥ウイルス(H5N1)がニワトリの間で流行しているうちにヒト型レセプターへの適応性変異を獲得し得るという事実である。今回の結果は、ニワトリ、ウズラなどの家禽やブタ体内でもヒト型レセプター適応変異が起こり得ることを強く示唆するものであり、高病原性鳥インフルエンザウイルスのヒト世界への伝播を予知・予防する上で重要な知見である。

⑥本研究では、ブタの上気道、下気道、肺におけるN-グリカンの詳細な解析を行った。その結果、ブタの上記、呼吸器官において、ヒトの上気道に多く発現するヒト型シアロ糖鎖レセプター(Neu5Ac α 2-6Gal β 1-)が鳥型シアロ糖鎖レセプター(Neu5Ac α 2-3Gal β 1-)に比べ3～5倍多いことを見出した。この結果から、ブタは、高病原性鳥インフルエンザウイルスH5N1を鳥型からヒト適応性変異を起こさせ得る中間宿主として位置づけ

られる可能性を初めて明らかにした。

⑦日本産の梅から古式法により製造される梅肉エキスに存在する新物質ムメフラールは、抗インフルエンザウイルス活性を持つことを明らかにした。その阻害様式は多様で、ウイルスの宿主への吸着（抗ヘマグルチニン機能）、増殖（PFUで評価）、宿主からの発芽（ノイラミニダーゼの機能）を阻害することを見出した。

⑧インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼスパイクの機能（シアリダーゼ活性）を阻害する新しい分子を合成し、その活性を見出した。これは、シアロ酸の誘導体で、C9-N-acyl Neu5Ac2en の構造を持つ。これは、これまで臨床に使われている。今後、新たな抗インフルエンザ薬として開発が望まれるものである。

⑨カモインフルエンザウイルスが実際にウズラで実験的に継代される間に、ヒト型レセプターへの適応性を獲得するのか否かを検証した。その結果、ヘマグルチニンへの点変異、ノイラミニダーゼスパイクのアミノ酸配列の欠損が起こり、カモウイルスがヒト型受容体への適応性を獲得することを見出した。

⑩日常的に摂取出来る食材「グアバ (*Psidium Guajava* Linn.) 葉茶」に新しいタイプの抗インフルエンザウイルス分子が含まれていることを明らかにした。その他、いくつかの化学合成シアロ糖鎖分子にインフルエンザウイルス感染阻害活性を見出した。

(2) 平成 22 年度成果：

①簡便なヒトおよび高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) レセプター認識特異性を識別監視出来るキットのプロトタイプを作製した。合成シアロ糖鎖ポリマー、抗 H5 モノクローナル抗体およびイムノクロマト技術によるヒトおよび鳥インフルエンザウイルスのレセプターシアロ糖鎖認識を簡便かつ迅速に測定する技術「反応時間 15 分で完了」を開発した。

②ブタの上、下気道、肺におけるインフルエンザウイルスレセプターMグリカンには、ヒトの上気道に発現するヒト型糖鎖レセプターが鳥型シアロ糖鎖レセプターに比べ 3~5 倍多いことを見出した。これにより、ブタはその体内で鳥インフルエンザウイルスのヒト型への変異を可能にする中間宿主として重要であることが示唆された。

③H5N1 ウイルスに感受性であるネコ、イヌ、トラ、ニワトリなどの家禽におけるレセプターシアロ糖鎖の分布を調べた。その結果、ニワトリ個体からヒトへの適応性を獲得した変異 H5N1 が発生する可能性を見出した。

④ラオス人民民主主義共和国における H5N1 分離株にヒト間伝播可能な変異および NA 阻

害剤抵抗性株を見出した。

⑤1918 年に発生したスペインインフルエンザの病原性発現にウイルスノイラミニダーゼスパイクの細胞内エンドソームにおける弱酸性安定性が関わることを発見した。

⑥ インフルエンザウイルスのノイラミニダーゼ機能を阻害する合成分子を見出した。

(3) 平成 21 年度成果：

①ラオス人民共和国のニワトリ、カモ、ヒトから分離された H5N1 ウイルスの遺伝子解析、レセプター認識特異性、タミフル耐性変異などを指標に調べたところ、よりヒト-ヒト感染可能な変異が進行している可能性を明らかにした。

②高病原性鳥インフルエンザウイルス (H5N1) の様々な宿主動物における N-結合型シアロ糖鎖レセプターの詳細な化学構造を明らかにした。

③インフルエンザウイルスの宿主域変異と、宿主に存在するシアロ糖鎖レセプターとが深く関わることを見出した。

④うがい薬の有効成分として用いられるポビドンヨード (PVP-I) の抗インフルエンザウイルス活性およびその阻害機構を明らかにした。

⑤様々な化学合成シアロ糖鎖につき、抗インフルエンザウイルス活性を調べ、いくつかのインフルエンザウイルスシアリダーゼ活性阻害剤を見出した。

⑥「インフルエンザ 21 世紀」(瀬名秀明著、鈴木康夫監修、文春新書、2009 年 12 月初版) を発行した。

(4) 平成 20 年度の成果：

①鳥およびヒトインフルエンザウイルスのレセプターシアロ糖鎖認識の相違を、X 線結晶解析の結果を含めて物理化学的 3 次元視点を解明した。

②高病原性鳥インフルエンザウイルスおよびそのヒト型変異ウイルスのレセプター結合特異性を区別して測定する新しい手法を開発した。

③現在臨床適用されている抗インフルエンザノイラミニダーゼ阻害薬 (タミフル、リレンザ) のヒトシアリダーゼ (4 種類、Neu1 - Neu4) の阻害の有無を検証した。

④鳥ウイルスが増殖しやすいニワトリ発育鶏卵しょう尿膜細胞には鳥ウイルス受容体 (Neu5Ac2-3Gal) が多く、ヒトウイルスが増殖しやすい羊膜細胞には、ヒトウイルスレセプター (Neu5Ac2-6Gal) が多い事を見出した。

⑤Neu5Ac α 2-3(6)(LacNAc) $_n$ ($n=1-3$) 構造を持つシアロ糖鎖を有機化学-酵素化学的に合成した。この構造は高病原性鳥インフルエンザウイルスやヒトウイルスのレセプター構造を疑似させたものであり、ウイルスの

感染を強く阻害することを見出した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 31) 全て査読有

- ① N. Sriwilaijaroen, S. Fukumoto, K. Kumagai, H. Hiramatsu, T. Odagiri, M. Tashiro, Y. Suzuki: Antiviral effects of Psidium Guajava Linn. (guava) tea on the growth of clinical isolated H1N1 viruses: its role in viral hemagglutination and neuraminidase inhibition. *Antiviral Res.*, 94 (2), 139-146 (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.02.013>
- ② Y. Suzuki: Editorial: "Glycovirolgy" Open Glycoscience, 5, 1, Open access, 2012 DOI: 10.2174/1875398101205010001
- ③ N. Sriwilaijaroen, S. Kondo, H. Yagi, H. Hiramatsu, S. Nakakita, K. Yamada, H. Ito, J. Hirabayashi, H. Narimatsu, K. Kato and Y. Suzuki: Bovine milk whey for preparation of natural N-glycans: structural and quantitative analysis. *Open Glycoscience* 5, 41-50, (2012), doi: 10.2174/1875398101205010041
- ④ M. Imai, T. Watanabe, M. Hatta, S. C. Das, M. Ozawa, K. Shinya, G. Zhong, A. Hanson, H. Katsura, S. Watanabe, C. Li, E. Kawakami, S. Yamada, M. Kiso, Y. Suzuki, E. A. Maher, G. Neumann, Y. Kawaoka: Experimental adaptation of an influenza H5 haemagglutinin confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature*, doi:10.1038/nature10831(2012)
- ⑤ Y. Watanabe, M. S. Ibrahim, Y. Suzuki, K. Ikuta (Review): Avian Influenza A virus (H5N1): the changing nature. *Trends in Microbiology*, 20 (1), 11-20 (2012)
- ⑥ S. Yamada, K. Shinya, A. Takada, T. Ito, T. Suzuki, Y. Suzuki, Q. Mai Le, M. Ebina, N. Kasai, H. Kida, T. Horimoto, Li Mei Chen, R. O. Donis, Y. Kawaoka: Adaptation of a duck influenza A virus in quail. *J. Virol.*, 86 (3), 1411-1420 (2012)
- ⑦ Yasuo Suzuki (Review): Highly pathogenic avian influenza. *Journal of Disaster Research*, 6 (4), 398-403 (2011), <http://www.fao.org/avianflu/en/index.html>
- ⑧ Y. Watanabe, M. S. Ibrahim, H. F. Ellakany, N. Kawashita, R. Mizuike, H. Hiramatsu, N. Sriwilaijaroen, T. Takagi, Y. Suzuki and K. Ikuta: Acquisition of Human-Type Receptor Binding Specificity by New H5N1 Influenza Virus Sublineages during Their Emergence in Birds in Egypt. *PLoS Pathogens*, 7, issue 5, e-1002068 (2011), doi:10.1371/journal.ppat.1002068
- ⑨ N. Sriwilaijaroen, S. Kondo, H. Yagi, N. T. T. Saito, H. Hiramatsu, K. Kato, Y. Suzuki: N-glycans from porcine trachea and lung: Predominant NeuAc α 2-6Gal could be a selective

pressure for influenza variants in favor of human-type receptor. *PLoS ONE*, 6, issue 2, e-16302 (2011)

doi:10.1371/journal.pone.0016302

- ⑩ N. Sriwilaijaroen, A. Kadowaki, Y. Onishi, N. Gato, M. Ujiike, T. Odagiri, M. Tashiro, Y. Suzuki: Mumefural and related HMF derivatives from Japanese apricot fruit juice concentrate show multiple inhibitory effects on pandemic influenza A (H1N1) virus. *Food Chem.*, 127, 1-9 (2011) doi:10.1016/j.foodchem.2010.12.031

- ⑪ S. Magesh, N. Sriwilaijaroen, M. Setsuko, H. Ando, M. Taeko, Y. Suzuki, H. Ishida and M. Kiso: Evaluation of a set of C9 N-acyl Neu5Ac2en mimetics as viral sialidase selective inhibitors. *International J. Medicinal Chemistry*, Vol. 2011, Article ID 539245, 7 pages, doi:10.1155/2011/539245 (2010)

- ⑫ T. Takahashi, Y. Kurebayashi, K. Ikeya, T. Mizuno, K. Fukushima, H. Kawamoto, Y. Kawaoka, Y. Suzuki, T. Suzuki: The low-pH stability discovered in neuraminidase of 1918 pandemic influenza A virus enhances virus replication. *PLoS ONE* Vol. 5, Issue 12 (Nov.), e-15556 (2010) doi:10.1371/journal.pone.0015556

- ⑬ C. A. Nidom, R. Takano, S. Yamada, Y. S. Tagawa, S. Daulay, D. Aswadi, T. Suzuki, Y. Suzuki, K. I. Horimoto, K. Shinya, Y. Muramoto, Y. Kawaoka: Influenza A(H5N1) viruses from pigs, Indonesia. *Emerg. Infect. Dis.*, 16, 1515-1523 (2010) doi: 10.3201/eid1610.100508

- ⑭ D. A. Boltz, B. Douangneun, P. hommachanh, S. Sinthasak, R. Mondry, C. Obert, P. Seiler, R. Keating, Y. Suzuki, H. Hiramatsu, E. A. Govorkova, R.G. Webster: Emergence of H5N1 Avian Influenza Viruses with Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors and Novel Reassortants in LAO PDR. *J. gen Virol.*, 91, 949-959 (2010) doi 10.1099/vir.0.017459-0

- ⑮ N. Takemae, R. Ruttanapumma, S. Parchariyanon, S. Yoneyama, T. Hayashi, H. Hiramatsu, N. Sriwilaijaroen, Y. Uchida, S. Kondo, H. Yagi, K. Kato, Y. Suzuki, T. Saito: Alterations in receptor binding properties of swine influenza viruses of H1 subtype after isolation in embryonated chicken eggs. *J. gen. Virol.*, 91, 938-948 (2010) doi 10.1099/vir.0.016691-0

- ⑯ T. Takahashi, A. Hashimoto, M. Murayama, H. Ishida, M. Kiso, Y. Kawaoka, Y. Suzuki, T. Suzuki: Identification of amino acid residues of influenza A virus H3

HA containing to the recognition of molecular species of sialic acid. FEBS Lett. 583 (19) 3171-3174 (2009)

doi: 10.1016/j.febslet.2009.08.037

⑰ Wilairat, H. Hiramatsu, T. Takahashi, T. Suzuki, M. Ito, Y. Ito, M. Tashiro, Y. Suzuki: Mechanisms of the action of povidone-iodine against human and avian influenza A viruses: its effects on hemagglutination and sialidase activities.

Virology Journal, 6, 124 Open access, doi:10.1186/1743-422X-6-124 (2009)

⑱ T. Koyama, C.-T. Guo, Y. Suzuki, Y. Esumi, K. Hatano, D. Terunuma and K. Matsuoka: Syntheses and biological evaluations of carbosilane dendrimers uniformly functionalized with sialyl $\alpha(2\rightarrow3)$ lactose moieties as inhibitors for human influenza viruses. Bioorg. Med. Chem., 17, 5465-5475 (2009),

doi:10.1016/j.bmc.2009.06.035

⑲ Songserm, C. Poolkhet, S. Kondo, H. Yagi, H. Hiramatsu, M. Tashiro, H. Okada, K. Kato, Y. Suzuki: Determination of N-linked sialyl-sugar chains in the lungs of domestic cats and dogs in Thailand susceptible to the highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) Open Glycoscience, 2, 28-36 (2009)

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>

⑳ N. Sriwilaijaroen, S. Kondo, H. Yagi, P. Wilairat, H. Hiramatsu, M. Ito, Y. Ito, K. Kato, Y. Suzuki: Analysis of N-glycans in embryonated chicken egg chorioallantoic and amniotic cells responsible for binding and adaptation of influenza viruses. Glycoconjugate J., 26, 433-443 (2009), doi: 10.1007/s10719-008-9193-x

㉑ Hata, K. Koseki, K. Yamaguchi, S. Moriya, Y. Suzuki, S. Yingsakmongkon, Go Hirai, M. Sodeoka, M. von Itzstein, T. Miyagi: Limited inhibitory effects of Oseltamivir and Zanamivir on Human sialidases. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 52, 3467-3471 (2008), doi:10.1128/AAC.00344-08

㉒ IPJ Hidari, T. Murata, K. Yoshida, Y. Takahashi, Y. Minamijima, Y. Miwa, S. Adachi, M. Ogata, T. Usui, Y. Suzuki, T. Suzuki: Chemoenzymatic synthesis, characterization, and application of glycopolymers carrying lactosamine repeats as entry inhibitors against influenza virus infection. Glycobiology, 18, 779-788 (2008), doi:10.1093/glycob/cwn067

㉓ Takahashi, K. Murakami, M. Nakagawa, H. Kishita, S. Watanabe, K. Honke, K. Ogura, T. Tai, K. Kawasaki, D. Miyamoto, K. I.-P. Jwa Hidari, C.T. Guo, Y. Suzuki, Takashi Suzuki: Sulfatide regulates influenza A virus replication by association with hemagglutinin delivered to the

cell surface. J. Virol., 82 (12) 5940-5950 (2008) doi:10.1128/JVI.02496-07

㉔ Yingsakmongkon, D. Miyamoto, N. Sriwilaijaroen, K. Fujita, K. Matsumoto, W. Jampangern, H. Hiramatsu, C.T. Guo, T. Sawada, T. Tskahashi, K. Hidari, T. Suzuki, M. Ito, Y. Ito, Y. Suzuki: In Vitro Inhibition of Human Influenza A Virus Infection by Fruit-Juice Concentrate of Japanese Plum (*Prunus mume* Sieb. et Zucc). Biol. Pharm. Bull. 31 (3), 511-515 (2008), © 2008 Pharmaceutical Society of Japan

㉕ . Miyamoto, S. Hasegawa, N. Sriwilaijaroen, S. Yingsakmongkon, T. Suzuki, K. I. -P. J. Hidari, T. Takahashi, C.-T. Guo, Y. Sakano and Y. Suzuki: Clarithromycin inhibits progeny virus production from influenza virus – Infected host cells. Biol. Pharm. Bull. 31 (2), 217-222 (2008)

© 2008 Pharmaceutical Society of Japan

㉖ Suptawiwat, A. Kongchanagul, W. Chan-It, A. Thitithanyanont, W. Wiriyarat, K. Chaichuen, T. Songserm, Y. Suzuki, P. Puthavathana, P. Auewarakul: A simple screening assay for receptor switching of avian influenza viruses. J. Clinical Virol., 42, 186-189 (2008)

doi:10.1016/j.jcv.2008.01.014

[学会発表] (計 5 件)

① Yasuo Suzuki: Highly Pathogenic avian influenza - from bird to human- N-glycans from porcine trachea and lung: predominant Neu5Ac α 2-6Gal could be a selective pressure for influenza variants in favor of human-type receptor- The 4th Wuhan International Symposium on Modern Virology Oct. 20-21, 2011, Wuhan, China.

[図書] (計 1 件)

① T. Sawada, T. Hashimoto, H. Tokiwa, T. Suzuki, H. Nakano, H. Ishida, M. Kiso, and Y. Suzuki: How does the FMO method help in studying viruses and their binding to receptors ?, D. G. Fedorov and K. Kitaura Eds. The Fragment Molecular Orbital Method, CRC press (2009).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木康夫 (SUZUKI YASUO)

中部大学・生命健康科学部・教授

研究者番号: 00046278

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし