

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19366

研究課題名（和文）コロナウイルス制圧のための新規膜融合阻害ペプチドの創出と合理的な設計法の確立

研究課題名（英文）Establishment of rational design for fusion-inhibitory peptides against SARS-CoV-2

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：新型コロナウイルスに代表される高い病原性・感染性をもつ感染症の拡大は、医療だけでなく経済、そして日常生活にまで影響を及ぼす。本研究ではウイルス由来の融合タンパクから得られたペプチドを治療に利用できるかを検討するとともに、耐性ウイルスに対する効果も含めてペプチド創薬に応用する。本研究期間に融合に必須のペプチド配列を複数同定し、それらのペプチドを化学合成してその抗ウイルス効果を確認、作用機序を構造生物学的に解析した。本研究はタンパク工学と創薬学の融合を加速させ、ペプチド創薬における新たな学問領域の発展に貢献する挑戦的な研究成果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新型コロナウイルス感染症のパンデミックは、医学的な問題にとどまらず、世界的な経済活動や人間の行動様式にまで影響を与えた。パンデミックを早期に制圧するためには、公衆衛生学的アプローチに加え、感染対策、ワクチン、治療薬といった複数の積極的かつ疾患特異的な対応が望ましい。我々は治療に着目し、タンパク工学と創薬学の融合を加速させ、ペプチド創薬における新たな学問領域の発展に貢献している。

研究成果の概要（英文）：The spread of infectious diseases with high pathogenicity and infectivity, such as the novel coronavirus, SARS-CoV-2, impacts not only healthcare but also the economy and daily life. This study examines the potential use of peptides derived from viral fusion proteins for treatment, including their efficacy against resistant viruses, and applies them to peptide drug design. Multiple peptide domains essential for fusion were identified, chemically synthesized, and their antiviral effects were confirmed. Additionally, the mechanisms of action were analyzed with structural biology. This research accelerated the integration of protein engineering and drug discovery, resulting in pioneering achievements that contributed to the development of a new academic field in peptide drug discovery.

研究分野：創薬科学

キーワード：ウイルス 創薬 ペプチド 構造生物学

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

抗ウイルス剤の多くは酵素阻害剤であり、例えば HIV に対する逆転写酵素阻害剤、インフルエンザに対するノイラミニダーゼ阻害剤もウイルス由来の酵素を標的としている。マラビロックのようなレセプターアンタゴニストは稀である。ヒトにおける薬剤もイオンチャンネル阻害剤などを除けば、酵素を標的としている薬剤が多い。例えば NSAIDs はアラキドン酸カスケード関連酵素阻害剤であり、近年開発された糖尿病薬の SGLT2 や DPP4 阻害剤も標的は酵素である。阻害剤を創製するにあたり、酵素基質を母核とすることで競合阻害剤を設計しやすいことが理由に挙げられる。

酵素活性を持たないタンパクに対する阻害剤の創製は現在でも困難なままである。オブジーボに代表される PD-1 抗体医薬や CAR-T や iPS 細胞を応用した細胞療法は次世代型のモダリティであるが、これらは医療費の劇的な高騰を招き、保険医療制度の破綻すら杞憂ではなくなった。これらに対し、低価格化に成功しているペプチド製剤(インスリンなど)は大きな可能性を秘めており、酵素活性を有さないタンパクであっても機能阻害効果を示すものがあることが知られている。我々は、そのなかでもタンパク間相互作用 (protein-protein interaction: PPI)、特に helix-helix 相互作用 (HHI) に着目し、分子内 folding や PPI が阻害可能であることを証明してきた。しかし、これまでのペプチド創薬は標的的特異的であり、系統立ての普遍的な開発は少ない状態である。

## 2. 研究の目的

現在なお、世界中で猛威をふるっている新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) 感染症は医療だけでなく、経済・教育といった日常生活にまで、その影響が波及し、今後のパンデミック対応の重要性をまざまざと見せつけ、喫緊の課題である。SARS-CoV-2 は、class I 膜融合タンパク (fusion protein; FP) を用いて宿主細胞に侵入する。この侵入過程において FP の構造変化、6つの helix からなる 6-helix bundle (6-HB) の形成が必須である。すなわち、6-HB 形成阻害はウイルス侵入阻害 (治療) につながる (図 1)。代表者・分担者ともに既に HIV や SARS に対して、阻害剤の開発研究経験を有している。本申請では FP を標的として新たに SARS-CoV-2 に対する強力な抗ウイルス活性を持ち、薬剤耐性を生じにくい治療薬の迅速かつ合理的な設計法を確立する。他のウイルスと比較検討も加えて、将来、出現する未知の病原体に迅速かつ効果的な治療薬開発の学理的・学際的基盤形成を目的とする。

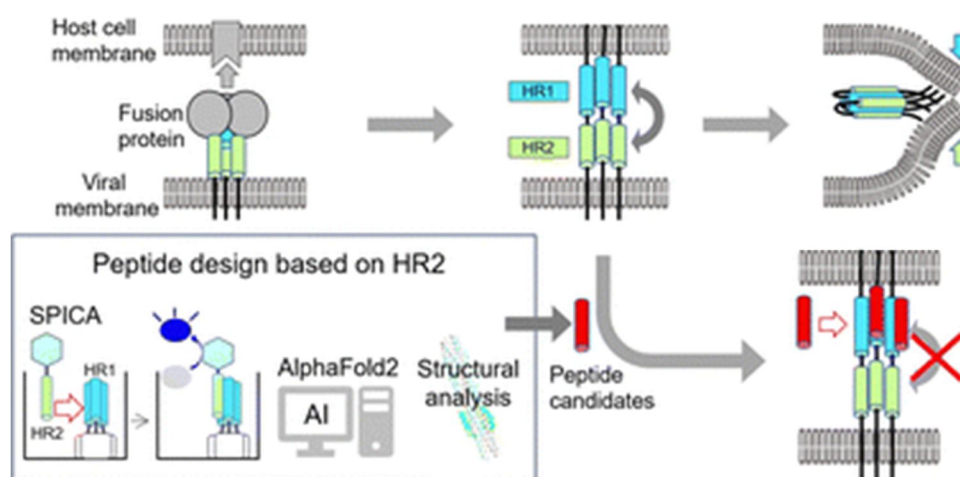


図 1. ウイルスの膜融合機序と本研究で確立した実験方法の概要 *RSC Chemical Biology* 誌 (5 : 131, 2024 doi: 10.1039/D3CB00166K) で報告した。

### 3. 研究の方法

SARS-CoV-2 とその *in vitro* 宿主となる VeroE6/TMPRESS2 細胞は、国立感染症研究所から分与を受けた。我々の薬剤開発の普遍性の有無を確認するための麻疹ウイルス (measles virus: MeV) は福島県立医科大学から分与を受けた。ペプチドは F-moc 法を用いて合成した。ペプチドの活性は定量 PCR 法と MTT 色素法を用いた。ウイルス融合に必須のドメインは大腸菌組換えタンパクを用いた ELISA 法で検討した。その後、我々が確立した FP を標的としたウイルス膜融合阻害剤の設計法とウイルスの試験管内薬剤耐性誘導を組み合わせ、下記の 4 工程を繰り返し、耐性機序の解明、強力かつ耐性克服しうる阻害剤を創製した。

- (1) 新規膜融合阻害剤の設計・同定
- (2) 同定した阻害剤に対する耐性ウイルスの誘導と配列解析
- (3) ウイルスの耐性化機構の構造解析
- (4) 耐性機序を利用した阻害剤創製

阻害剤開発過程で網羅する薬剤逃避機構を設計戦略へと還元し、新たな融合阻害剤設計法を確立する。

### 4. 研究成果

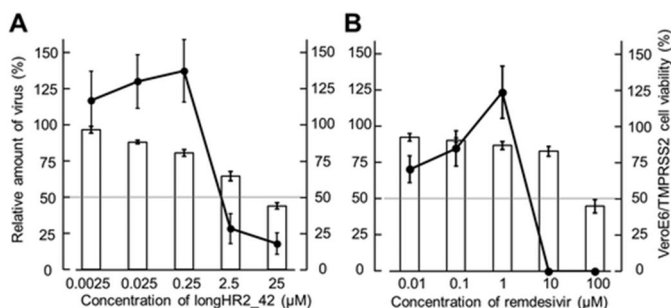


図 2. *In vitro* 抗 SARS-CoV-2 効果

VeroE6/TMPRSS2 細胞に SARS-CoV-2 を感染させ、薬剤存在下でその効果を定量 PCR 法で検討した (折れ線グラフ)。同時に細胞毒性 (棒グラフ) を MTT 法で測定した。パネル A と B はそれぞれ設計したペプチドと認可されたレムデシビル (remdesivir) の抗ウイルス効果と細胞毒性を示す。本成果は *RSC Chemical Biology* 誌 (5: 131, 2024 doi: 10.1039/D3CB00166K) で報告した。

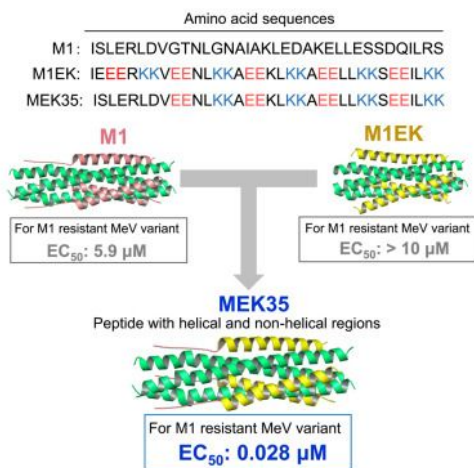


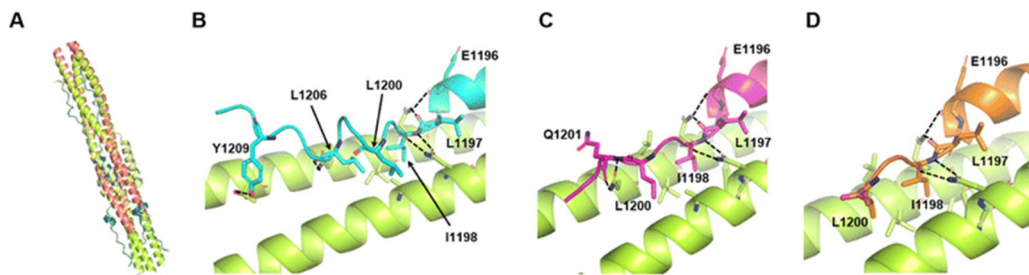
図 3. MeV に対する融合阻害ペプチドの設計  
SARS-CoV-2 と同様の方法で抗 MeV 活性を向上させたペプチドを創製することができた。本成果は *iScience* 誌 (27: 108961, 2024 doi: 10.1016/j.isci.2024.108961) で報告した。

SARS-CoV-2 と MeV は、細胞侵入に重要な役割を果たすスパイクタンパクの C 末端側に S2 サブユニットをもつ。本研究では我々が確立した S2 サブユニットを標的としたペプチド設計法を利用し、より強力に薬剤耐性を生じにくい阻害剤を効果的にかつ短期間に開発することを目標とし、SARS-CoV-2 と MeV をモデルとしてペプチドデザインの普遍性を確認することにした。

研究期間内にふたつの効率的な抗ウイルス活性の評価系を SARS-CoV-2 と MeV に対してそれぞれ確立した。ひとつは、非感染系かつハイスループットな ELISA 法を応用した SPICA 法である。本法を用いると 3 時間以内に HHI 阻害活性を評価することを可能とする。

さらに感染性ウイルスや細胞等を利用しないため、安全性が比較的高く、培養中に起こりうる標的細胞に対する毒性やペプチドの分解などを考慮せず、ヒットペプチドを同定しうる。また、組換えタンパクを用いることでペプチド合成も必要としないため、スクリーニングには最適であった。もうひとつは、標的細胞として VeroE6/TMPRSS2 細胞と感染性ウイルスを用い、より簡便で迅速な MTT 色素法を組み合わせた培養評価系である。VeroE6/TMPRSS2 細胞を用いると親株である VeroE6 細胞と比べ、培養 3 日目に約 10 倍ウイルス複製が増加していた。

SPICA 法によって SARS-CoV-2 のヘリックス構造に必須の 51 残基の両端からアミノ酸を欠失させた阻害剤候補ペプチドを約 20 合成し、ウイルス感染を抑制しうる重要な 3 か所のアミノ酸配列を同定することができた。ペプチド長を短くするためにこの 3 か所のうち 2 か所を有するペプチドを複数合成したが、一か所でも削除するとそのいずれでも活性が低下した。特に heptad repeat 2 領域中央にある部位は重要であり、アラニン



**図4. 設計した SARS-CoV-2 融合阻害ペプチドの結合様式の AlphaFold2 解析**  
 SPICA 法、抗ウイルスアッセイで同定した重要なドメインに存在するアミノ酸の役割を短期間で構造生物学的に解析可能である。

に置換することで劇的に活性が低下した。

同様のペプチド解析を MeV で行い、MeV に対する SPICA 法、感染性ウイルスを用いた *in vitro* 感染実験においても同様の結果を得ている（図3）。特に MeV では HHI に関与しないペプチド溶媒面に位置するアミノ酸をヘリックス性向上に寄与するグルタミン酸とリジンに置換することによってその活性が飛躍的に向上した。またヘリックスを形成していない無構造領域と想定された領域も結合に必須であることも明らかとなった。これらの *in vitro* データと構造予測 AI である AlphaFold2（図1）を駆使し、SARS-CoV-2 に対する効果発現と構造学的考察を加えて論文報告をした（図4）。

本研究では、タンパク間相互作用解析、構造予測、感染実験を学理的に融合し、SARS-CoV-2 と MeV をモデルとして抗ウイルス効果を有するペプチドを実際に同定することにより、申請当初の目的である迅速かつ安全に感染症治療ペプチド薬の開発を行う研究方針を確立できることを証明した。本研究によって mRNA ワクチン同様にウイルスの塩基配列情報のみしか得られないアウトブレイク初期であっても、非感染系スクリーニングに応用できる SPICA 法と AlphaFold2 を駆使することで迅速に阻害候補ペプチド配列を検討することが可能である。また本方法は、ウイルス種を超えて普遍性があることを示唆する。したがって急速に広がるパンデミック時に drug repositioning と同様に大いに役立つと考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計27件（うち査読付論文 27件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 27件）

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Naoya Itoh, Nana Akazawa, Eri Kanawaku, Hiromi Murakami, Yuichi Ishibana, Daichi Kawamura, Takanori Kawabata, Keita Mori, Eiichi N. Kodama, Norio Ohmagari.                                                                                                                                        | 4. 巻<br>17              |
| 2. 論文標題<br>Effects of infectious disease consultation and antimicrobial stewardship program at a Japanese cancer center: An interrupted time-series analysis.                                                                                                                                                | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>PLoS ONE                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6. 最初と最後の頁<br>e0263095  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0263095                                                                                                                                                                                                                                                     | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Yoshitsugu Ohata, Mitsunori Tomonaga, Yasuo Watanabe, Keiko Tomura, Koji Kimura, Tatsuo Akaki, Kaoru Adachi, Eiichi N Kodama, Yuji Matsuzaki, Hironori Hayashi.                                                                                                                                    | 4. 巻<br>96              |
| 2. 論文標題<br>Antiviral Activity and Resistance Profile of the Novel HIV-1 Non-Catalytic Site Integrase Inhibitor, JTP-0157602.                                                                                                                                                                                 | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Virology                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6. 最初と最後の頁<br>e01843-21 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1128/JVI.01843-21                                                                                                                                                                                                                                                             | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Shinichiro Morioka, Ban Hock Tan, Hiroe Kikuchi, Yusuke Asai, Tetsuya Suzuki, Shinobu Ashida, Satoshi Kutsuna, Sho Saito, Kayoko Hayakawa, Thuan Tong Tan, Eiichi Kodama, Norio Ohmagari.                                                                                                          | 4. 巻<br>13              |
| 2. 論文標題<br>Factors associated with prolonged psychological distress among nurses and physicians engaged in COVID-19 patient care in hospitals in Singapore and Japan.                                                                                                                                        | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Psychiatry                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6. 最初と最後の頁<br>781796    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3389/fpsy.2022.781796                                                                                                                                                                                                                                                         | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Yuko Makino, Chihiro Oe, Kazuya Iwama, Satoshi Suzuki, Akie Nishiyama, Kazuya Hasegawa, Haruka Okuda, Kazushige Hirata, Mariko Ueno, Kumi Kawaji, Mina Sasano, Emiko Usui, Toshiaki Hosaka, Yukako Yabuki, Mikako Shirouzu, Makoto Katsumi, Kazutaka Murayama, Hironori Hayashi, Eiichi N. Kodama. | 4. 巻<br>5               |
| 2. 論文標題<br>Serine hydroxymethyltransferase as a potent target of antibacterial agents acting synergistically with one-carbon metabolism-related inhibitors.                                                                                                                                                  | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Communications Biology                                                                                                                                                                                                                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>619       |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s42003-022-03555-x                                                                                                                                                                                                                                                       | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |



|                                                                                                                    |                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. 著者名<br>Noriko Iwamoto, Naho Morisaki, Kazuhiro Uda, Masashi Kasai, Eiichi Kodama, Norio Ohmagari, Isao Miyairi. | 4. 巻<br>64           |
| 2. 論文標題<br>Change in Use of Pediatric Oral Antibiotics in Japan: Pre and post AMR action plan.                     | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Pediatrics International                                                                                 | 6. 最初と最後の頁<br>e15197 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/ped.15197                                                                      | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|                                                                                                                  |                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. 著者名<br>Tetsuya Suzuki, Noriko Iwamoto, Shinya Tsuzuki, Yuko Kakumoto, Michiyo Suzuki, Shinobu Ashida, et. al. | 4. 巻<br>52           |
| 2. 論文標題<br>Interferon lambda 3 in the early phase of coronavirus disease-19 can predict disease progression.     | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>European Journal of Clinical Investigation                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>e13808 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1111/eci.13808                                                                    | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|                                                                                                                                                                                 |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1. 著者名<br>Takehiro Yajima, Hiroshi Takahashi, Nozomu Kimura, Kosuke Sato, Daisuke Jingu, Satoshi Ubukata, Makoto Shoji, Hiroshi Watanabe, Eiichi N. Kodama, Hidekazu Nishimura. | 4. 巻<br>154          |
| 2. 論文標題<br>Comparison of Sputum Specimens and Nasopharyngeal Swab Specimens for Diagnosis of Acute Human Metapneumovirus-related Lower Respiratory Tract Infections in Adults.  | 5. 発行年<br>2022年      |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Clinical Virology                                                                                                                                          | 6. 最初と最後の頁<br>105238 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jcv.2022.105238                                                                                                                           | 査読の有無<br>有           |
| オープンアクセス<br>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<br>-            |

|                                                                                                                                                         |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Naoya Itoh, Nana Akazawa, Masahiro Ishikane, Takanori Kawabata, Daichi Kawamura, Tomoyuki Chikusa, Eiichi N Kodama, Norio Ohmagari.           | 4. 巻<br>28              |
| 2. 論文標題<br>Lessons learned from an outbreak of COVID-19 in the head and neck surgery ward of a Japanese cancer center during the sixth wave by Omicron. | 5. 発行年<br>2022年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Infection and Chemotherapy                                                                                                         | 6. 最初と最後の頁<br>1610-1615 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jiac.2022.08.010.                                                                                                 | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                                         |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Hanako Takahata, Kazunari Onishi, Hidetoshi Nomoto, Noriko Iwamoto, Kuniyoshi Hayashi, Narumi Hori, Satoshi Kutsuna, Eiichi N. Kodama, Norio Ohmagari.        | 4. 巻<br>18            |
| 2. 論文標題<br>Surveillance and risk assessment of health screening for vaccine-preventable diseases among international students in Japan: A cross-sectional study in 2020 | 5. 発行年<br>2022年       |
| 3. 雑誌名<br>Human Vaccines & Immunotherapeutics                                                                                                                           | 6. 最初と最後の頁<br>2136914 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1080/21645515.2022.2136914.                                                                                                              | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|                                                                                                                                 |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. 著者名<br>Hidetoshi Nomoto, Yusuke Asai, Kayoko Hayakawa, Nobuaki Matsunaga, Satoshi Kutsuna, Eiichi N. Kodama, Norio Ohmagari. | 4. 巻<br>150        |
| 2. 論文標題<br>Impact of the COVID-19 pandemic on racial and ethnic minorities in Japan.                                            | 5. 発行年<br>2022年    |
| 3. 雑誌名<br>Epidemiology and Infection                                                                                            | 6. 最初と最後の頁<br>e202 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1017/S0950268822001674.                                                                          | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|                                                                                                                                                 |                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名<br>Naoya Itoh, Takanori Kawabata, Nana Akazawa, Daichi, Kawamura, Hiromi Murakami, Yuichi Ishibana, Eiichi N Kodama, and Norio Ohmagari. | 4. 巻<br>18(2)          |
| 2. 論文標題<br>Reduction strategies for inpatient oral third-generation cephalosporins at a cancer center: an interrupted time-series analysis      | 5. 発行年<br>2023年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE                                                                                                                              | 6. 最初と最後の頁<br>e0281518 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0281518.                                                                                       | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|                                                                                                                                          |                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| 1. 著者名<br>Mina Sasano, Hironori Hayashi, Kumi Kawaji, Emiko Usui, Eiich N Kodama.                                                        | 4. 巻<br>581         |
| 2. 論文標題<br>Establishing an Accurate and Sensitive In Vitro Drug Screening System for Human Adenovirus Infection with Human Corneal Cells | 5. 発行年<br>2023年     |
| 3. 雑誌名<br>Virology                                                                                                                       | 6. 最初と最後の頁<br>34-38 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.virol.2023.02.005                                                                                  | 査読の有無<br>有          |
| オープンアクセス<br>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<br>-           |

|                                                                                                                                                                                                                                             |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. 著者名<br>Tetsuya Suzuki, Shinichiro Morioka, Kei Yamamoto, Sho Saito, Shun Iida, Katsuji Teruya, Jin Takasaki, Masayuki Hojo, Kayoko Hayakawa, Satoshi Kutsuna, Sho Miyamoto, Seiya Ozono, Tadaki Suzuki, Eiichi N Kodama, Norio Ohmagari. | 4. 巻<br>13         |
| 2. 論文標題<br>Nasopharyngeal SARS-CoV-2 is not dispersed by high-flow nasal cannula.                                                                                                                                                           | 5. 発行年<br>2023年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports                                                                                                                                                                                                                | 6. 最初と最後の頁<br>2669 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-023-29740-4.2023                                                                                                                                                                                 | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|                                                                                                                                                                                                           |                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>S1341-321X(22) |
| 2. 論文標題<br>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<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Infection and Chemotherapy                                                                                                                                                           | 6. 最初と最後の頁<br>00048-4  |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jiac.2022.02.008                                                                                                                                                    | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|                                                                                                                                                                           |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名<br>Ohata Yoshitsugu, Tomonaga Mitsunori, Watanabe Yasuo, Tomura Keiko, Kimura Koji, Akaki Tatsuo, Adachi Kaoru, Kodama Eiichi N., Matsuzaki Yuji, Hayashi Hironori | 4. 巻<br>96             |
| 2. 論文標題<br>Antiviral Activity and Resistance Profile of the Novel HIV-1 Non-Catalytic Site Integrase Inhibitor JTP-0157602                                                | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Virology                                                                                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>e0184321 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1128/JVI.01843-21                                                                                                                          | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|                                                                                                                                                                      |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名<br>Itoh Naoya, Akazawa Nana, Kanawaku Eri, Murakami Hiromi, Ishibana Yuichi, Kawamura Daichi, Kawabata Takanori, Mori Keita, Kodama Eiichi N., Ohmagari Norio | 4. 巻<br>17             |
| 2. 論文標題<br>Effects of infectious disease consultation and antimicrobial stewardship program at a Japanese cancer center: An interrupted time-series analysis         | 5. 発行年<br>2022年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE                                                                                                                                                   | 6. 最初と最後の頁<br>e0263095 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0263095                                                                                                             | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>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<br>11              |
| 2. 論文標題<br>Development of robust isothermal RNA amplification assay for lab-free testing of RNA viruses                                                                                                                                                                           | 5. 発行年<br>2021年         |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports                                                                                                                                                                                                                                                      | 6. 最初と最後の頁<br>263095    |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-021-95411-x                                                                                                                                                                                                                            | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |
| 1. 著者名<br>Seto Moe, Usukura Hitomi, Kunii Yasuto, Hamaie Yumiko, Kodama Eiichi N., Makino Yuko, Kinouchi Yoshitaka, Ito Chihiro, Ikeda Tadayoshi, Tomita Hiroaki                                                                                                                  | 4. 巻<br>260             |
| 2. 論文標題<br>Mental Health Problems among University Students under the Prolonged COVID-19 Pandemic in Japan: A Repeated Cross-Sectional Survey                                                                                                                                     | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>The Tohoku Journal of Experimental Medicine                                                                                                                                                                                                                             | 6. 最初と最後の頁<br>1~11      |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1620/tjem.2023.J012                                                                                                                                                                                                                                | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Iwasaki Yudai, Takei Yusuke, Yamada Mitsuhiro, Sugino Shigekazu, Saito Koji, Aoyagi Tetsuji, Oshima Kengo, Kanamori Hajime, Baba Hiroaki, Takei Kentarou, Tokuda Koichi, Kodama Eiichi N., Kamo Tetsuro, Kamio Tadashi, Kasai Takehiko, Ogawa Satoru, Yamauchi Masanori | 4. 巻<br>12              |
| 2. 論文標題<br>Circulating Extracellular Vesicle Levels in Patients with Coronavirus Disease 2019 Coagulopathy: A Prospective Cohort Study                                                                                                                                            | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Clinical Medicine                                                                                                                                                                                                                                            | 6. 最初と最後の頁<br>3460~3460 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/jcm12103460                                                                                                                                                                                                                                   | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |
| 1. 著者名<br>Malaga Jose L., Pajuelo Monica J., Okamoto Michiko, Tsinda Emmanuel Kagning, Otani Kanako, Tsukayama Pablo, Mascaro Lucero, Cuicapuza Diego, Katsumi Masamichi, Kawamura Kazuhisa, Nishimura Hidekazu, Sakagami Akie, Ueki Yo, Omiya Suguru, et.al.                     | 4. 巻<br>15              |
| 2. 論文標題<br>Rapid Detection of SARS-CoV-2 RNA Using Reverse Transcription Recombinase Polymerase Amplification (RT-RPA) with Lateral Flow for N-Protein Gene and Variant-Specific Deletion/Insertion Mutation in S-Protein Gene                                                    | 5. 発行年<br>2023年         |
| 3. 雑誌名<br>Viruses                                                                                                                                                                                                                                                                 | 6. 最初と最後の頁<br>1254~1254 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/v15061254                                                                                                                                                                                                                                     | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する            |

|                                                                                                                                                              |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. 著者名<br>Ide Satoshi, Ishikane Masahiro, Aoyagi Kensuke, Ono Akane, Asai Yusuke, Tsuzuki Shinya, Kusama Yoshiki, Gu Yoshiaki, Kodama Eiichi, Ohmagari Norio | 4. 巻<br>18             |
| 2. 論文標題<br>Investigation of oral macrolide prescriptions in Japan using a retrospective claims database, 2013?2018                                           | 5. 発行年<br>2023年        |
| 3. 雑誌名<br>PLOS ONE                                                                                                                                           | 6. 最初と最後の頁<br>e0287297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1371/journal.pone.0287297                                                                                                     | 査読の有無<br>有             |
| オープンアクセス<br>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<br>-              |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Cilento Maria E., Wen Xin, Reeve Aaron B., Ukah Obiaara B., Snyder Alexa A., Carrillo Ciro M., Smith Cole P., Edwards Kristin, Wahoski Claudia C., Kitzler Deborah R., Kodama Eiichi N., Mitsuya Hiroaki, Parniak Michael A., Tedbury Philip R., Sarafianos Stefan G. | 4. 巻<br>15                |
| 2. 論文標題<br>HIV-1 Resistance to Islatravir/Tenofovir Combination Therapy in Wild-Type or NRTI-Resistant Strains of Diverse HIV-1 Subtypes                                                                                                                                        | 5. 発行年<br>2023年           |
| 3. 雑誌名<br>Viruses                                                                                                                                                                                                                                                               | 6. 最初と最後の頁<br>1990 ~ 1990 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.3390/v15101990                                                                                                                                                                                                                                   | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |

|                                                                                                                                                                           |                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1. 著者名<br>Itoh Naoya, Akazawa Nana, Kawabata Takanori, Yamaguchi Makoto, Kodama Eiichi N., Ohmagari Norio                                                                 | 4. 巻<br>14         |
| 2. 論文標題<br>Improving diagnostic accuracy of blood culture-positive cases in a cancer center via an antimicrobial stewardship program and infectious disease consultations | 5. 発行年<br>2024年    |
| 3. 雑誌名<br>Scientific Reports                                                                                                                                              | 6. 最初と最後の頁<br>2869 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1038/s41598-024-53543-w                                                                                                                    | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Suzuki Tetsuya, Asai Yusuke, Tsuzuki Shinya, Nomoto Hidetoshi, Matsunaga Nobuaki, Kodama Eiichi N., Hayakawa Kayoko, Ohmagari Norio                                                                                                                     | 4. 巻<br>57            |
| 2. 論文標題<br>Real-world effectiveness of full and booster mRNA vaccination for coronavirus disease 2019 against disease severity during the delta- and omicron-dominant phases: A propensity score-matched cohort study using the nationwide registry data in Japan | 5. 発行年<br>2024年       |
| 3. 雑誌名<br>Journal of Microbiology, Immunology and Infection                                                                                                                                                                                                       | 6. 最初と最後の頁<br>20 ~ 29 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.jmii.2023.12.002                                                                                                                                                                                                            | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|                                                                                                                                                                                                                         |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| 1. 著者名<br>Hirata Kazushige, Takahara Aoi, Suzuki Satoshi, Murakami Shumei, Kawaji Kumi, Nishiyama Akie, Sasano Mina, Shoji-Ueno Mariko, Usui Emiko, Murayama Kazutaka, Hayashi Hironori, Oishi Shinya, Kodama Eiichi N. | 4. 巻<br>27                    |
| 2. 論文標題<br>Helical peptides with disordered regions for measles viruses provide new generalized insights into fusion inhibitors                                                                                         | 5. 発行年<br>2024年               |
| 3. 雑誌名<br>iScience                                                                                                                                                                                                      | 6. 最初と最後の頁<br>108961 ~ 108961 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1016/j.isci.2024.108961                                                                                                                                                                  | 査読の有無<br>有                    |
| オープンアクセス<br>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<br>-                     |

|                                                                                                                                                                                       |                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| 1. 著者名<br>Suzuki Satoshi, Kuroda Mio, Aoki Keisuke, Kawaji Kumi, Hiramatsu Yoshiki, Sasano Mina, Nishiyama Akie, Murayama Kazutaka, Kodama Eiichi N., Oishi Shinya, Hayashi Hironori  | 4. 巻<br>5               |
| 2. 論文標題<br>Helix-based screening with structure prediction using artificial intelligence has potential for the rapid development of peptide inhibitors targeting class I viral fusion | 5. 発行年<br>2024年         |
| 3. 雑誌名<br>RSC Chemical Biology                                                                                                                                                        | 6. 最初と最後の頁<br>131 ~ 140 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1039/d3cb00166k                                                                                                                                        | 査読の有無<br>有              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

|                                                                                                                                                            |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Aoki Keisuke, Tsuda Shugo, Ogata Naoko, Kataoka Michiyo, Sasaki Jumpei, Inuki Shinsuke, Ohno Hiroaki, Watashi Koichi, Yoshiya Taku, Oishi Shinya | 4. 巻<br>22                |
| 2. 論文標題<br>Synthesis of the full-length hepatitis B virus core protein and its capsid formation                                                            | 5. 発行年<br>2024年           |
| 3. 雑誌名<br>Organic & Biomolecular Chemistry                                                                                                                 | 6. 最初と最後の頁<br>2218 ~ 2225 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1039/d3ob02099a                                                                                                             | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

|                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>山口夕貴, 高原葵, 青木啓輔, 中津亨, 平田和成, 鈴木聡志, 林宏典, 河治久実, 井貫晋輔, 大野浩章, 加藤博章, 村山和隆, 児玉栄一, 大石真也 |
| 2. 発表標題<br>麻疹ウイルス膜融合阻害ペプチドの構造最適化研究                                                         |
| 3. 学会等名<br>第39回メディシナルケミストリーシンポジウム                                                          |
| 4. 発表年<br>2022年                                                                            |

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Shinya Oishi                                                            |
| 2. 発表標題<br>Synthetic Studies of Antibody-like Scaffolds for Mirror-Image Screening |
| 3. 学会等名<br>The 19th Akabori Conference                                             |
| 4. 発表年<br>2023年                                                                    |

|                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Shinya Oishi                                                            |
| 2. 発表標題<br>Synthetic studies of antibody-like scaffolds for mirror-image screening |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会第144年会 化学系薬学部会・医薬化学部会合同シンポジウム                                      |
| 4. 発表年<br>2024年                                                                    |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|               | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                     | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                | 備考 |
|---------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|----|
| 研究<br>分担<br>者 | 大石 真也<br><br>(Oishi Shinya)<br><br>(80381739) | 京都薬科大学・薬学部・教授<br><br><br><br>(34306) |    |

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 |
|---------|---------|