

## 9. 生物活性物質部

### 部長 上原至雅

人事面では、堀田国元第四室長が今年度末をもって定年退官された。堀田室長の研究は、抗生物質生産菌の自己耐性機構の解明、薬剤耐性を指標とした生物活性物質のスクリーニング、遺伝生化学的手法を駆使したアミノグリコシド抗生物質の修飾酵素の研究へと局面を展開し、臨床における薬剤耐性菌の出現動向予測研究へと発展した。その間、これらの功績に対して住木・梅澤賞、放線菌学会賞などの荣誉に浴された。また後年は、強酸性電解水の有効性に着目、その主たる殺菌力が次亜塩素酸であることを証明し、その利用を医療分野にとどまらず、食品、農業分野へ広めることに尽力された。基礎研究を臨床、応用分野、ひいては社会に還元することを常に念頭においた堀田先生の研究スタイルは、後続の研究者の良い規範となろう。

#### 概要

生物活性物質部は、感染症の制圧をめざし安全かつ有効な予防・治療薬と診断法の開発に関する基礎研究を行うことを目的としている。当部が取り扱う主な生物活性物質は、真菌制御物質(第1室)、情報伝達制御物質(第2室)、生体防御調節物質(第3室)および抗生物質耐性菌制御物質(第4室)等であり、これらの物質に関連して、生化学的、遺伝学的、分子生物学的手法を用いた新しい活性評価系の開発、新規生物活性物質の探索、作用機序等の研究、ならびに病原真菌の病因の検索、診断・治療法の研究、細胞内情報伝達の制御、生体防御の制御機構、および薬剤耐性菌の機構・迅速検出・制御等の研究を行っている。平成15年度は以下の項目について研究が行われた。

- I. 新しい活性評価系とスクリーニング及び生物活性物質の研究
- II. 真菌の薬剤耐性機構と病原性因子及び感染防御に関する研究
- III. 好中球機能解析及びその機能不全の解析
- IV. バイオイメージング解析
- V. サイトカイン LECT2 の解析
- VI. 抗生物質耐性と放線菌ゲノムに関する研究
- VII. 我が国における輸入真菌症のサーベイランス

研究費としては、基盤的研究費、真菌感染症対策事業費、特別研究費のほか厚生労働科学研究費補助金(特別研究事業、医薬安全総合研究事業、難治性疾患克服研究事業)、創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業、文部科学省科学研究費補助金及び未来開拓学術研究推進事業ゲノム研究等の支援を受けた。厚生労働科学研究事業の特別研究事業では、「深在性真菌症及び輸入真菌症対策に向けた総合的基盤研究」(上原至雅ら)を行い、「医薬安全総合研究」および「難治性疾患克服研究事業」では鈴木室長が主任者となっている2課題において、感染症誘発の慢性疾患への対策研究を推進した。

国際交流の一環として、鈴木室長はヒューマンサイエンス振興財団、(財)公定書協会、(財)医療機器センターの支援事業により、Richard Banati 教授(英国・ロンドンシーハンマースミス病院)、Peter Ward 主任教授(米国・ミシガン大学医学部・病理)、Nicolas Demaurex 教授(スイス・ジュネーブ大学)、Haward Petty 教授(米国・ミシガン大学医学部)および Peter Spaeth 教授(スイス・ベルン大学)を招へいし、研究交流を推進した。

以下に本年度の主な研究業績を記す。

#### 研究業績

- I. 新しい活性評価系とスクリーニング及び生物活性物質の研究

##### 1. 抗真菌剤の探索研究

- (1) *Candida albicans* の形態変換を特異的に阻害する物質の探索

新しい作用機序の新規抗真菌剤開発を目的に *C. albicans* の菌糸形変換を阻害する物質の活性評価系を確立し探索を行った。スクリーニングの結果、*C. albicans* の成育は阻害しないが、菌糸形成・凝集体形成を阻害する anisomycin が取得できた。anisomycin は約 31µg/ml の濃度で成育阻害を示し、1~3µg/ml の濃度で菌糸形変換阻害活性を示した。現段階ではまだ Anisomycin の菌糸変換に関する標的分子は不明である。

[花岡 希、梅山 隆、高野幸枝、新見昌一、上原至雅;鈴木賢一(山之内製薬)]

- (2) 酵母の薬剤排出ポンプ阻害剤の探索

真菌細胞膜に局在する排出ポンプが機能亢進するとアゾール系抗真菌剤に対して耐性になる。従って、ポンプ阻害剤はアゾール剤耐性菌を感受性化することが期待されるため、我々はフルコナゾールとの併用によって耐性菌の増殖を阻止する物質を探索してきた。これまでの探索結果からクエスチオマイシン A、エニアチン、ミルベマイシンが耐性菌を感受性化することが分った。免疫抑制剤 FK506 がポンプ阻害作用を示すことはすでに知られているが、我々の開発した出芽酵母発現系(7つの内在性輸送体が破壊されているためにフルコナゾール高度感受性となった株)に種々の病原真菌の排出ポンプ遺伝子を導入・発現してフルコナゾール高度耐性株を作製し、各種排出ポンプに対する阻害活性を比較検討

している。またスクリーニングを継続し、排出ポンプ阻害活性を有する新規物質の探索を行っている。

[高野幸枝、新見昌一、上原至雅; K Niimi, BC Monk, RD Cannon (オタゴ大学); 奥田 徹、沖 俊一 (玉川大学)]

## 2. 癌細胞のシグナル伝達の解析と制御物質の探索

### (1) MEK 阻害剤によるヒト乳癌細胞の anoikis 感受性誘導機構

大腸癌、乳癌の中に MEK 阻害剤により anoikis 感受性になる細胞があり、その時 BH3-only protein である BimEL の蛋白質が増加していることを報告した。in vitro で BimEL は ERK により 69 番目のセリンがリン酸化された。抗リン酸化特異的抗体を作製し、この残基が実際に細胞内でもリン酸化されることを確認した。変異体を用いた実験から、セリン 69 のリン酸化はユビキチン化の引き金となっていることが明らかとなった。癌によってはリン酸化に依存した、ユビキチン-プロテアソーム系による BimEL の分解が生存に重要であり、MEK 阻害剤はその過程を阻害し、蛋白質量を増加させて anoikis 感受性を誘導することが示された。

[深澤秀輔、野口耕司、村上裕子、上原至雅]

### (2) polyHEMA 細胞培養法による癌化シグナル抑制物質の探索

新規抗癌剤リードの発見をめざし、足場非依存性増殖阻害を指標に天然物の中に探索を行った。アオキの葉内生放線菌として分離され、*Streptomyces thermoviolaceus* TP-A0648 と同定された放線菌の産生する癌化シグナル抑制物質 TT-2149-C が新規物質であることを確定した。また、真菌由来の新規テルペノイド anicequol の作用を解析し、足場非存在下の細胞においてのみ apoptosis を誘導することを見いだした。anicequol の構造活性相関の解析が進展したので、この知見を生かした新規誘導体の創製を行っている。

[上原至雅、福田恵子、小野基子、深澤秀輔; 五十嵐康宏、古米 保 (富山県立大); 沖 俊一 (玉川大)]

### (3) プロテインキナーゼ阻害物質の探索

文科省総合がん「制がん剤スクリーニング委員会」においてプロテインキナーゼ阻害剤の評価を担当しており、今年度は 128 検体 (延べ 39 人) の評価を行った。その結果、有効と判定されたのは 10 検体であった。このうち、有機合成に新しい試みがなされた JCI-12296、12298 等の化合物に興味深い結果が得られた。これらは、JCI-12294 (lavendasutin C) の骨格を出発物質とし、ホウ素 (Boron) を導入することにより標的蛋白との共有結合を可能にすることで、より強力な EGFR インヒビターの開発をめざしたものである。これまでの化合物において、活性の増強はなかったものの、EGFR と Flt-1 の受容体型チロシンキナーゼの阻害スペクトルに変化が認められたので、今後さらに優れた誘導体の創製を行う。

[上原至雅、近藤潤子、福山まり、村上裕子、深澤秀輔; 中村浩之 (学習院大); 矢守隆夫 (癌研)]

## 3. 持続性感染に関わるウイルス蛋白質複合体の解析

### (1) EB ウイルス EBNA1 蛋白質複合体の解析

ウイルス蛋白質と宿主蛋白質の相互作用を解明するために EBNA1 蛋白質に Flag タグをつけ、HeLa 細胞内で発現させ、アフィニティ精製後、相互作用をする宿主蛋白質の同定を試みてきた。昨年に引き続き EBNA1 蛋白質複合体の解析をした。マスによって同定された蛋白質は、HAUSP/USP7、TAF-I $\alpha$ 、 $\beta$ 、CKII、p32/TAP であった。現在、TAF-I $\alpha$ 、 $\beta$ 、CKII との関係について解析を進めている。

[山越 智、村上裕子、上原至雅、深澤秀輔]

### (2) HHV-8 LANA 蛋白質複合体の解析

LANA に Flag などのタグをつけ、HeLa 細胞内で発現させ、アフィニティ精製後、相互作用をする宿主蛋白質の同定を保有する様々な抗ヒト核内蛋白質抗体を用いて試みた。50 種類の抗体を用いて調べたところこれまで報告されていない 2 種の蛋白質を同定した。

[山越 智、村上裕子、上原至雅、深澤秀輔]

### (3) HIV-1 tat 蛋白質複合体の解析

HIV-1 tat に Flag などのタグをつけ、HeLa 細胞内で発現させ、アフィニティ精製後、相互作用をする宿主蛋白質を調べた。電気泳動上で 30 種類以上の蛋白質を検出した。現在、その同定を試みている。

[山越 智、村上裕子、上原至雅、深澤秀輔]

### (4) HHV-8 LANA の機能解析

HHV-8 LANA の機能を調べるため、LANA が細胞内で結合する分子を探索し Daxx を同定した。Daxx は転写因子 Ets1 の活性を抑制するとの報告があるので、293T 細胞を用いて Ets1 に依存して発現する VEGF レセプター-1 のレポーターアッセイ系をつくった。カボジ肉腫組織に多く発現している VEGF レセプター-1 の発現は、Daxx により抑制された。この系に LANA を導入したところ、発現は再活性化した。ウエスタンブロットを行うと、LANA 導入量依存的に LANA と Daxx の結合が増加し、Daxx と Ets1 との結合は逆に減少していた。LANA は Daxx と結合し、Ets1 に対する Daxx の転写抑制作用を解除して VEGF レセプター-1 を発現させることが示唆された。

[村上裕子、山越 智、近藤潤子、上原至雅、深澤秀輔]

### 4. プロテインキナーゼ Nek11 の機能解析

我々が発見したヒト新規プロテインキナーゼ Nek11 は、アスペルギルス NIMA キナーゼに類似している細胞周期関連分子である。昨年度までの解析から、この Nek11 は DNA 複製が阻害されると活性化することが示されている。この活性化機構を解明するため Nek11 と相互作用する因子を探索したところ、Nek11 の活性化因子として新たに Nek2A を同定した。また細胞周期の間期において Nek2A と Nek11 が共に Nucleolus (核小体) に局在することが明らかになり、哺乳類の NIMA キナーゼファミリーが Nucleolus において何らかの機能を持つことが示唆された。

[野口耕司、深澤秀輔、上原至雅]

### 5. DNA 損傷応答における poly(ADP-リボース)合成酵素

-1 による ATM キナーゼ活性制御

ATM (ataxia telangiectasia mutated)は、DNA損傷による細胞内応答を調節する。昨年度はPARP-1 (poly(ADP-ribose) polymerase-1)とATMの相互作用を検討した結果、DNA損傷におけるPARP-1 のクロマチン画分への局在性増加や、DNA損傷を誘導した*Parp-1*<sup>-/-</sup>細胞におけるATM活性の著しい亢進を報告した。本年度はin vitroのATM活性におけるPARP-1 の影響を検討し、DNA存在下においてATM活性を阻害した。以上から、PARP-1 はATM活性を抑制的に調節することが示された。

[渡邊文晶、深澤秀輔、上原至雅; 益谷美都子 (国立がんセンター); 鈴木宏志 (中外製薬); 水谷修紀 (東京医歯大)]

II. 真菌の薬剤耐性機構と病原因子及び感染防御に関する研究

1. 真菌の薬剤耐性機構と病原因子の解析

(1) *Candida glabrata* ABCタンパク質 Cdr1p のリン酸化による薬剤排出活性と ATP 加水分解活性の調節

病原真菌 *Candida glabrata* の ABCタンパク質、Cdr1p と Pdh1p はアゾール系抗真菌薬耐性の主要な原因となっている。我々は、Cdr1p と Pdh1p を出芽酵母において大量発現させて、タンパク質のリン酸化状態と薬剤排出機能の相関を調べた。抗リン酸化抗体を用いたウエスタンブロット解析により、両者はそれぞれ異なるPKAの触媒サブユニットによってリン酸化されること、またそのリン酸化量がストレスや栄養条件によって変動することを明らかにした。さらに、Cdr1pの予測されるリン酸化部位を変異させたタンパク質を用いて解析を行った。その結果、307番目のセリンと、484番目のセリンをアラニンに置換させると、リン酸化量と酵素活性が低下し、薬剤耐性能も低下することを明らかにした。これらのリン酸化部位は近傍にあるABCタンパク質の機能にとって重要であるNBD (nucleotide binding domain)の活性を調節し、タンパク質全体の機能を調節するものと考えられる。

[和田俊一、田辺公一、山崎亜希子、新見昌一、上原至雅; K Niimi, E Lamping, RD Cannon, BC Monk (オタゴ大学)]

(2) *Candida albicans* におけるプロテインキナーゼ CaHsl1p および下流の経路の解析

深在性真菌症の中で最も頻発しているカンジダ症の主要原因菌である *Candida albicans* は酵母形および菌糸形の2つの形態を持つ二形性真菌である。我々は、出芽酵母において形態チェックポイントとして働いているプロテインキナーゼ *HSL1* の相同遺伝子 (*CaHSL1*) の遺伝子破壊株を作製し、機能解析を行った。遺伝子破壊株は通常の YPD 培地において細胞の異常伸長が観察された。血清による菌糸形誘導では、遺伝子破壊株は親株と同様の菌糸生育を行ったが、菌糸の伸長速度が親株よりも速かった。これらの表現型は、活性型変異体 *CaCdc28p*(Y18F)の導入や *CaSWE1* 遺伝子の破壊により抑制されたことから、*CaHsl1p*-*CaSwe1p*-*CaCdc28p* の経路が細胞の伸長に関わっていることが示唆された。また、マウスの尾静脈より親株、遺伝子破壊株、プラスミド導入株をそれぞれ接種し致死率を比較観察したところ、親株、プラスミド導

入株接種群よりも、遺伝子破壊株接種群の方が長く生存しており、*CaHSL1* は *C. albicans* の病原性にも関与していることが明らかになった。

[梅山 隆、金子亜希、永井有紀、新見昌一、上原至雅]

(3) *Candida albicans* におけるサイクリン依存性プロテインキナーゼ *CaCdc28p* の発現抑制による形態変化への影響

カンジダ症の主要原因菌である *C. albicans* は酵母形および菌糸形の2つの形態を持つ二形性真菌であり、この形態変換が本菌の持つ病原性に深く関与していることが明らかにされている。我々は、細胞周期と形態変換との関連を調べるために、サイクリン依存性プロテインキナーゼ *CDC28* の発現抑制株を作製し、形態形成に与える影響について観察を行った。通常の YPD 液体培地において *CDC28* の発現を抑制すると、増殖は可能であったが極端な細胞の伸長および肥大が観察された。また、*CDC28* の発現を抑制すると、菌糸誘導をしない培地においても、菌糸特異的に発現する遺伝子 (*HWP1*, *ECE1* 等) の発現が確認された。さらに、菌糸形成を制御する転写因子 *CaEfg1p* および *CaNrg1p* の発現低下が確認され、細胞周期の中心的役割を果たしている *CDC28* は菌糸形成にも関与していることが示唆された。

[梅山 隆、上原至雅、新見昌一]

(4) *Candida albicans* におけるダブルタグ法を用いたセプチン複合体の精製

カンジダのゲノム解読が完成間近であるが、分子生物学を行う道具が少なく、本菌における蛋白の発現・精製を容易にするために、新たに発現ベクターを構築した。酵母の出芽部位に出現し、形態を制御しているセプチンの構成因子 *Cdc11p* と相互作用する蛋白を精製し、質量分析によって同定を行った。相互作用する蛋白を精製するために、*Cdc11p* の C 末端に 6xHis タグおよび FLAG タグ (ダブルタグ) をタンデムに付加し、抗 FLAG 抗体アガロースおよびニッケルキレートレジンの二段階の精製によって *Cdc11p* 複合体を回収する方法を確立し、得られた複合体の構成因子として既知のセプチン構成因子を質量分析で確認した。また、同定された各々の蛋白質にダブルタグを付加した株を作製し、同様に精製を行ったところ、いずれの株においても5つの蛋白質が認められた。以上の結果から、ダブルタグを用いた二段階精製の有効性と、*C. albicans* におけるセプチン複合体においてこれらの蛋白質が相互に複合体を形成していることを明らかにした。

[金子亜希、梅山 隆、上原至雅、新見昌一]

(5) *Candida albicans* におけるプロテインフォスファターゼをコードする遺伝子の網羅的な破壊

公開されている *C. albicans* のゲノム情報より 29 種類のプロテインフォスファターゼ (*CaPPase*) を見出した。通常二倍体である *C. albicans* の 2 つの相同染色体部位を別々に破壊するため、簡便な遺伝子破壊法を開発し、29 種類の *CaPPase* の中で既に破壊が報告されている遺伝子、致死的であると推定される遺伝子を除く、22 種類の *CaPPase* についての破壊に成功した。破壊株の増殖や形態変換能、各種抗真菌剤に

対する感受性等の表現型を中心に網羅的な解析を行った結果、いくつかの欠失株に特徴的な表現型が認められたが大半は顕著な表現型を示さなかった。これら破壊株の表現型をより詳細に解析することによって、形態変換・病原性に関するシグナル伝達経路の解明につながることを期待できる。

[花岡 希、梅山 隆、上野 圭吾、上原至雅、新見昌一]

#### (6) *Candida albicans* における *CaSIT4* 遺伝子の解析

プロテインフォスファターゼ PP2A をコードしている *CaSIT4* の遺伝子破壊株は親株と比較して顕著な成育の遅延が観察された。*CaSIT4p* が酵母形、菌糸形生育条件下で構成的に発現していることを示した。血清を用いた菌糸誘導条件下では破壊株の発芽管形成は遅れるが、ノーザン法を用いた解析では既知の形態変換経路に影響を与えないことを示した。マウスに対する感染実験では *CaSIT4* 遺伝子欠失株は野生株に比べて病原性が低下した。以上から、*CaSIT4* 遺伝子を介する新たな菌糸形変換経路の存在が示唆された。

[花岡 希、梅山 隆、上原至雅、新見昌一]

#### (7) *Candida albicans* における *CaYVHI* 遺伝子の解析

二重特異性蛋白脱リン酸化酵素をコードしている *CaYVHI* 遺伝子の破壊株は親株と比較して顕著な成育の遅延が観察された。また、血清を用いた菌糸誘導では、発芽管誘導には影響を与えないが菌糸伸張に差のあることを見いだした。マウスに対する感染実験では *CaYVHI* 遺伝子欠失株は野生株に比べて病原性が低下した。以上のことから細胞の増殖や菌糸伸長、病原性に関わることを明らかにした。

[花岡 希、上野 圭吾、梅山 隆、上原至雅、新見昌一]

## 2. 真菌感染防御に関する研究

### (1) *Candida albicans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼと NADPH オキシダーゼの重要性の比較

野生型、ミエロペルオキシダーゼ(MPO)ノックアウトマウス、および CGD マウスのカンジダ菌に対する生体防御能を比較した。その結果 MPO は多量の菌が感染した際の初期生体防御機構として、NADPH オキシダーゼと同等の重要性を有していることが判った。

[鈴木和男、赤川久義、高野幸枝;倉 文明、渡辺治雄(細菌部)、荒谷康昭、小山秀機(横浜市大・木原研); Nobuyo Maeda (米国・ノースキャロライナ大)、Mary C. Dinauer (米国・インディアナ大)]

### (2) *Cryptococcus neoformans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼの役割

活性化された好中球から産生される活性酸素の個体レベルでの生体防御に果たす役割は必ずしも明確ではない。我々は、MPO ノックアウト(MPO-KO)マウスを作製し、クリプトコッカス感染に対する生体防御における MPO の役割を解析した。

[鈴木和男、赤川久義、高野幸枝;倉 文明、渡辺治雄(細菌部)、荒谷康昭、小山秀機(横浜市大・木原研); Nobuyo Maeda (米国・ノースキャロライナ大)]

### (3) 病原性真菌 *Candida albicans* 培養上清由来の mannoprotein- $\beta$ -glucan complex, CAWS による冠状動脈炎の発症と機序の解析

病原性真菌 *Candida albicans* 培養上清由来の mannoprotein- $\beta$ -glucan complex, CAWS によって誘発される冠状動脈炎の発症機構を明らかにするために、血管炎誘発率の異なる系統のマウスを用い、細胞浸潤、リンパ球の活性化、サイトカイン産生を検討した。

[大川原明子、鈴木和男;新郷裕子、三浦典子、安達禎之、大野尚仁(東葉大・免疫);大原関利章、高橋啓、直江史郎(東邦大・医・大橋病院)]

### (4) マウス系統的血管炎誘発モデルにおける動脈病変の免疫組織学的検討

*C. albicans* アルカリ菌体抽出物をマウス腹腔内に接種することによる系統的血管炎惹起モデルを確立し、検討した。その病理組織学的には冠状動脈、大動脈などに増殖性炎が認められ、CD11b 陽性細胞に混じて少数の CD4 陽性細胞、CD8a 陽性細胞、CD45RB 陽性細胞が認められた。

[鈴木和男、大川原明子;新郷裕子、三浦典子、安達禎之、大野尚仁(東葉大・免疫);大原関利章、高橋啓、直江史郎(東邦大・医・大橋病院)]

### (5) 真菌由来物質誘導の冠状動脈炎発症における好中球の役割

昨年にひきつづき、*Candida albicans* 菌体外多糖画分 CAWSのDBA/2 マウスに対する血管炎誘発活性と反応性について解析した。血管炎の臨床マーカーのひとつである MPO-ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) はそのエピトープ解析から特定のモノクローナル抗体が病態の重症化と関連していることが示唆されている。真菌を完全合成培地で培養した培養上清より精製した *C. Albicans* Water Soluble fraction (CAWS) をマウスの腹腔に接種することによって冠状動脈炎を誘発するモデルでは、CAWS接種後、早期において末梢好中球数は有意に増加し、刺激に対する反応性も増加する傾向を認めた。一方、単離した末梢好中球を用いた vitro assay では CAWS による好中球の直接的な活性化は認めず、CAWS接種マウス血漿中に存在する可溶性成分に効果を認めた。血管炎発症における好中球活性化のメカニズム、役割についてさらに検討を行う。

[大川原明子、鈴木和男;三川浩輝、安達禎之、三浦典子、大野尚仁(東葉大・免疫);大原関利章、高橋啓、山田仁美、直江史郎(東邦大・医・大橋)]

### (6) ミエロペルオキシダーゼ不完全欠損症例の遺伝子解析

昨年にひきつづき、真菌感染防御に重要な myeloperoxidase(MPO)の不完全欠損(TypeII)の遺伝子の解析を行った。新たな、欠損が確認された。また、MPO 遺伝子エキソン9における遺伝子変異が確認された。また、日本においてこれまで解析された MPO 欠損症のうち完全欠損例3例のうち2例は点突然変異で MPO 遺伝子のエキソン9に位置している。日本人におけるエキソン9の変異頻度を求めた。

[鈴木和男、Amanda Persad; 亀岡洋祐、橋本雄之(遺伝子資源)]

(7)真菌多糖の in vitro における IFN- $\gamma$  産生増強作用の検討

様々な strain のマウス脾細胞を真菌多糖 SCG の共存下 48 時間培養し、サイトカイン産生を測定した結果、DBA/2 のみが高い反応性を示し IFN- $\gamma$  産生を増強した。また、IL-12p70 産生の増強が観察され、IL-10 産生誘導は観察されなかった。

[鈴木和男; 原田敏江、三浦典子、大野尚仁(東薬大・免疫)]

(8)真菌多糖の樹状細胞分化の調節におよぼす影響—IRF-8 欠損マウスの解析—

IRF-8 遺伝子欠損マウスにおいて、骨髄細胞由来白血球の分化誘導における真菌由来多糖の影響を検討した。GM-CSF の共存下に SCG を添加により、TNF- $\alpha$ 、IL-6 が上昇した。GM-CSF と IL-4 の共存下にて培養し樹状細胞を誘導により、SCG の添加によって CD80 の発現が上昇するとともに、培養上清中の TNF- $\alpha$  および IL-6 が上昇した。LPS では、これらの傾向は認められなかった。以上から、本欠損マウスの myeloid 系細胞は、真菌多糖に強く反応し、樹状細胞の分化および成熟が促進され、MPO-ANCA 産生能との関連を示唆した。

[鈴木和男; 栗原和記(東京理科大); 原田敏江、三浦典子、安達禎之、大野尚仁(東薬大・免疫); Keiko Ozato(米国 NIH)]

(9) *Candida albicans* 由来可溶性菌体外多糖 CAWS の血管炎誘発活性

CAWS の腹腔内投与により、C3H/HeN、DBA/2、C57BL/6 は高い IL-6、IFN- $\gamma$  産生が認められたが、CBA/J では認められなかった。一方、IL-10 産生においては CBA/J の方が高かった。

[大川原明子、鈴木和男; 新郷裕子、三浦典子、大野尚仁(東薬大・免疫); 大原関利章、高橋 啓、直江史郎]

III. 好中球機能解析及びその機能不全の解析

(1)腎炎発症 SCG/Kj マウスにおける脾臓 MPO

SCG/Kj マウスは、血漿 MPO-ANCA 活性は週齢に従って上昇した。脾臓重量は週齢にしたがって約 10 倍に腫大し、リンパ小節の増生と赤脾髄の脾細胞と多核白血球の増加が見られた。Gr-1 陽性細胞が週齢に従って増加した。脾臓組織中の MPO mRNA 発現も週齢および Gr-1 陽性細胞の比率に従って増加した。脾臓における骨髄系細胞の分化が SCG/Kj マウスの血管炎の進行にかかわっている可能性がある。

[大川原明子、鈴木和男、; 太刀川仁、相澤義房(新潟大・院医); 徳中一寛(日本化薬)]

(2)MPO-ANCA 関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/Kj マウスの遺伝的解析

SCG/Kj マウスは、MPO-ANCA の上昇と pauci-immune 型半月体形成性腎炎を自然発症する興味深いモデルである。SCG/Kj の腎炎発症機構と免疫学的形質の支配遺伝子の解明を試みた。

[鈴木和男、大川原明子; 濱野慶朋、広瀬幸子(順天堂大・医); 徳中一寛(日本化薬)]

(3)ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討

昨年にひきつづき、ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果を検討した。ANCA 関連急速進行性糸球体腎炎・血管炎症候群 13 例にヒト免疫グロブリン (400mg/kg/日、5 日間) で初期治療を行った。臨床的治療効果判定を Birmingham vasculitis activity score (BVAS)、CRP、1/Cre 変化率を用いて評価した。IVIg 治療後の BVAS、CRP は有意に低下。1/Cre 変化率は有意に上昇し、腎機能の改善がみられた。IVIg 治療は MPO-ANCA 関連腎炎血管炎症候群において有効な補助療法になり得ると考えられた。

[鈴木和男; 猪原登志子(京大・院医)、野垣文昭(同)、小野孝彦(同); 武曾恵理(北野病院)]

(4) 血管炎への好中球の関与と炎症性サイトカインによるヒト血管内皮細胞のアポトーシス誘導シグナルの検討

昨年度にひきつづき、検討した。血管炎発症の初期機構を解析する目的で、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) における IL-1 $\beta$  および TNF- $\alpha$  による apoptosis 誘導時のシグナルを解析した。p38 のリン酸化が認められ、好中球による誘導も観察された。

[鈴木 和男、大川原 明子、長尾 朋和; 越尾 修(朝日生命糖尿病研); 馬淵 綾子(日本医大)]

(5)植物の Nox の機能と Ca<sup>2+</sup> を介した活性調節機構

昨年にひきつづき、植物の Nox の機能と Ca<sup>2+</sup> を介した活性調節機構について解析した。好中球活性酸素産生酵素 NADPH oxidase のホモログ NOX が発見され、好中球にかぎらず種々の組織、さらに、種を越えて植物にもその存在が確認された。本研究により、植物の NOX の発現系が O<sub>2</sub>-産生を確認できた。このことは、NOX が植物の生体防御に関与すると推定される

[鈴木和男、山越 智; 小笠原よう子、朽津 和幸(東京理科大・理工)]

(6)CD69 ノックアウトマウスにおける抗 type II コラーゲン抗体誘導性関節炎発症の抑制

CD69 ノックアウトマウス (CD69-KO) を樹立し、本分子の関節炎発症における役割を解析した。CD69-KO では、関節炎の発症が有意に抑制され、Wild type の好中球を CD69-KO に移入したところ、関節炎の発症は完全に回復したことから、好中球に発現する CD69 分子が重要な役割をもつことがわかった。

[鈴木和男、長尾朋和; 村田薫、稲見真倫、長谷川明洋、久保秀一、宮本健志、木村元子、山下政克、谷口克、中山俊憲(千葉大・院医)]

(7)活性化好中球における CD69 分子の表面局在

血管炎の発症の要因の一つとして、活性化した好中球の影響が考えられている。活性化した好中球の細胞膜表面に局在してくる分子の一つに CD69 分子があり、好中球活性化による本分子の局在変化を解析した。

[鈴木和男、長尾朋和、越尾 修;村山 研、新井孝夫(東京理科大・理工);長谷川明洋、中山俊憲(千葉大・院医)]

IV. バイオイメージング解析

(1)活性酸素誘導による血小板血栓形成のイメージングを用いた CD69 機能の解析

昨年にひきつづき検討した。光化学反応によって産生される活性酸素によって誘導される血小板血栓形成に CD69 が関与していることを明らかにした。CD69 ノックアウトマウスを樹立し、関節炎モデル及び血小板血栓形成のイメージングシステムを用いて解析した。CD69-KO では、関節炎の発症が有意に抑制され、浸潤している好中球での CD69 の役割が示唆された。また、CD69-KO と wild type との間で血小板血栓によって血流が停止するまでの時間を比較したところ、明らかに CD69-KO の方が血流停止により長い時間を要した。

[鈴木 和男、長尾 朋和;伊藤明洋、村田 薫、稲見真倫、中山俊憲(千葉大・院医)]

(2)免疫異常による腎微小血管傷害のイメージング

昨年度にひきつづき、免疫異常による腎臓血管傷害のイメージング解析を検討した。好中球をはじめ炎症細胞の活性化は血管炎を誘導し、状況によっては多臓器不全を誘発する。これには、自己免疫疾患などの免疫異常によって生じる好中球自己抗体が好中球と連動して進行することが *in vitro* 系で確認されているが、いまだ生体内では明らかにされていない。そこで、好中球活性化による血管傷害機構の解明を目的として、*in vivo* で解析するシステムを開発してきた。腎微小血管傷害の誘導とその血流動態のを *In-vivo* Imaging によって観察することを可能にした。腎微小血管傷害の誘導とその血流動態の観察について検討し、anti-mMPO 投与により、血流停止、広範囲にわたる腎表面血流の悪化が観察された。

[鈴木 和男、長尾 朋和、越尾 修;馬淵 綾子(日本医大);大野尚仁(東京薬大)、高橋 啓(東邦大・医・大橋病院);南谷晴之(慶応大・理工)]

(3) *In-vivo* イメージングによる腎微小血管傷害の解析

*in vivo* において、好中球活性化による血管傷害機構の解明を目的とし、腎微小血管傷害の誘導とその血流動態の観察について検討した。

[鈴木和男、長尾朋和、越尾 修、馬淵綾子;大野尚仁(東京薬大);高橋 啓、南谷晴之、直江史郎(東邦大・医)]

(4)生体内移入細胞標識マーカーとしての量子ドットの応用

量子ドット(Quantum dot: QD)は直径 4 ナノメートル前後の

超微粒子で、その量子サイズ効果による蛍光は高輝度かつ耐光性に優れていることが知られている。これらの特性のため QD は従来の有機色素に替わる蛍光標識物質としてライフサイエンス分野における幅広い応用が推進されている。今回我々は、生体内に移入した細胞を高感度に追跡する実験系へ QD を応用する方法について検討した。また、セレン化カドミウム/硫化亜鉛・コア/シェル型量子ドットの蛍光は、高輝度かつ耐光性に優れている特性をもつ。この特性を利用して生体内に移入した細胞を高感度に追跡する実験系における QD の応用を検討した。

[鈴木 和男;星野昭芳、花木賢一、山本健二(国立国際医療センター研・医療生態)]

V. サイトカイン LECT2 の解析

(1) LECT2 ノックアウトマウスを用いた関節炎モデルの解析

昨年までに、抗コラーゲン抗体をもちいてノックアウトマウスに関節炎を誘導すると、野性型マウスに比べ関節炎が重篤化し、炎症性サイトカインの亢進が見られることを報告した。今回、LECT2 遺伝子をノックアウトマウスに導入しその影響を調べた。その結果、関節炎は軽減化し、LECT2 が関節炎の抑制効果を持つことが推定された。

[奥村彰規、大川原明子、鈴木和男、山越 智]

(2) LECT2 トランスジェニックマウスの解析

3 系統樹立したうちの 2 系統についてこれまで維持することができた。LECT2 遺伝子を数コピー有する Tg33 について解析を行った。ニワトリのアクチンプロモーターを用いた為、血球細胞に発現し、組織特異的な発現を検討できなかった。野性型では、60-80ng/ml の血中 LECT2 濃度が、このマウスでは 1ug/ml 以上の高発現をしていることが判った。さらに肝臓 NKT 細胞の割合を調べたところ、野性型に比べて約 1.3 倍の有意な減少が見られた。

[奥村彰規、鈴木和男、山越 智]

(3) マウス脳における LECT2 の発現解析

昨年度にひきつづき、LECT2 の脳での役割を検討した。ヒト脳には、LECT2 の発現が確認されているところから、マウス脳での LECT2 発現を *in situ* hybridization により、発現部位を調べ、海馬付近に強く発現しているのを確認した。

[山越 智、鈴木和男;奥水洋平、古賀大輔、大富美智子(東邦大・理)]

(4) 好中球走化性因子 LECT2 の X 線結晶構造解析

昨年度にひきつづき検討し、40  $\mu$ m 程度の太さの硬い棒状の良質な結晶も得られた。X 線回折強度測定を行ったところ、約 2Å の分解能までの回折データを得ることができた。

[山越 智、鈴木和男;山本健二(国立国際医療センター);小田佳史、伊藤三恵、田之倉優(東京大学・院農)]

(5) 分子動態解析による LECT2 の多型における構造の安定性の変化

昨年度にひきつづき、LECT2 の多型における構造の安定

性について解析した。分子動態解析により、LECT2 の多型の分子構造解析から安定性の変化を解析し、その安定性と慢性関節リウマチ病態との関連を示唆する結果を得た。LECT2 の3次構造をあきらかにするために、得られた NMR データを理論的に補強し、構造解析を行った。

[Dawson, Wayne、山越 智、鈴木和男;山本 健二(国立国際医療センター);伊藤三恵、田之倉優(東京大学・院農)]

## VI. 抗生物質耐性と放線菌ゲノムに関する研究

### 1. アミノグリコシド耐性 MRSA に関する研究

#### (1) ブドウ球菌におけるコアグララーゼ遺伝子型とコアグララーゼ血清型との関連

304 株のブドウ球菌のタイピングとして昨年度までに確立したコアグララーゼ遺伝子(*coa*)型別(3'末端繰返し領域 PCR-*AluI* RFLP)とコアグララーゼ血清型(8 パターン)との関連性を試験した。*coa* 遺伝子型 31 タイプ中、28 タイプの菌株はそれぞれ同一の血清型を示した。各血清型には異なる *coa* 型が含まれていた。また、*coa* 遺伝子型に相関するアミノグリコシド(AG)耐性プロファイルが存在する。以上のことから、AG 耐性菌の動向を調査する場合、*coa* 遺伝子型のモニタリングが有用と判断された。

[石野敬子、土崎尚史(日本微生物クリニック)、堀田国元]

#### (2) *In vitro* アルベカシン耐性化 MRSA の機能解析

アルベカシン(ABK)濃度勾配選択培地により MIC が 8 倍上昇した 5 系統の ABK 耐性 MRSA を得た。4 系統でアミノグリコシド(AG)アセチル化およびリン酸化修飾活性の上昇が、2 系統で AG 修飾二機能酵素の mRNA およびタンパク量の増加が認められた。また、AG 修飾活性の変化を認めない 1 系統においては、増殖能の顕著な低下を示し、AG 修飾酵素以外の耐性因子の存在が示唆された。

[石野敬子、松本 寛、堀田国元]

#### (3) MRSA に対するアミノグリコシド抗生物質の有効性評価法

MRSA のアミノグリコシド(AG)耐性を左右する鍵因子が AAC(6')/APH(2')遺伝子であり、この遺伝子を保持する菌株は必ず gentamicin (GM)耐性を示す。このことを基に、この遺伝子を保持する MRSA 菌株に対する kanamycin (KM)系 4 種と GM 系 4 種の AG の有効性を、GM 耐性を横軸、比較対象 AG 耐性を縦軸にプロットすることにより評価する方法を確立した。この方法により、半合成 AG が天然 AG より有効性が高く、中でも arbekacin (ABK)の有効性の高さが一目瞭然に観察可能となった。

[堀田国元、土崎尚史(日本微生物クリニック)、石野敬子]

### 2. 強酸性電解水に関する研究

#### (1) 強酸性電解水処理によるアミノ酸からの塩化物の生成

強酸性電解水の主殺菌要因が次亜塩素酸(HOCl)であることから、酸性電解水処理によってアミノ酸のアミノ基の塩化反応が起きるかどうかを Rydon-Smith 反応の原理に従って検討した。メチオニン処理した結果、塩化物の生成が確認され

た。なお、昨年度、酸性電解水処理によってメチオニンの S の一酸化物と二酸化物の生成を確認している。

[堀田国元、土崎尚史(日本微生物クリニック)]

### 3. 放線菌のゲノム解析

#### (1) *Nocardia farcinica* IFM 10152 のゲノム解析

前年度に得たドラフト配列に残るギャップ部分の塩基配列を、プライマーウォーキング法、転写シーケンシング法等を用いて決定し、完成配列を得た。IFM 10152 のゲノムは 6,021,225-bp の環状染色体と 184,027-bp ならびに 87,093-bp の環状プラスミドからなり、染色体上に、病原性因子、薬剤耐性因子ならびに二次代謝産物合成遺伝子を含む、5,674 個のタンパク質コード遺伝子を見出した。

[石川 淳、山下敦士(北里生命科学研究所)、栗田晴代、三上襄(千葉大)、星野泰隆(千葉大)、柴忠義(北里大)、服部正平(北里生命科学研究所)]

#### (2) *Nocardia farcinica* IFM 10152 の *rpoB2* 遺伝子のリファンピシン(Rif)耐性への関与

IFM 10152 株における *rpoB2* 遺伝子の発現を RT-PCR およびリアルタイム RT-PCR 法で解析した結果、Rif 存在下では非存在下に比べて発現が約 8 倍上昇することが明らかになった。また、*rpoB2* 遺伝子は *Nocardia* 属に広く分布しており、Rif 耐性ともよく相関することから、*rpoB2* 遺伝子の Rif 耐性への関与が強く示唆された。

[石川 淳、栗田晴代、堀田国元]

#### (3) *Streptomyces griseus* IFO 13350 のゲノム塩基配列の決定

ストレプトマイシン生産菌 *S. griseus* のゲノム塩基配列の決定をホールゲノムショットガン法を用いて行い、約 56,000 リードから約 1,200 個の contig を得た。

[石川 淳、大西康夫(東京大学)、堀之内末治(東京大学)、山下敦士(北里生命科学研究所)、服部正平(北里生命科学研究所)]

## VII. 我が国における輸入真菌症のサーベイランス

### ーヒストプラズマ症およびトリコスポロンに関する調査ー

[上原至雅、鈴木和男、新見昌一;亀井克彦(千葉大真菌医学研究センター)、菊池 賢(東京女子医大・感染対策科)、榎村浩一(帝京大医真菌研究センター)、渋谷 和俊(東邦大学医学部・病院病理学研究室)、上 昌広(国立がんセンター中央病院・薬物療法部)杉田 隆(明治薬科大学・微生物学教室)]

#### (1) 輸入真菌症のサーベイランス

輸入真菌症は病原性がきわめて強いいため、患者の発生は医療制度を始め様々な問題となる。これまでの発生総数はコクシジオイデス症 36 例、ヒストプラズマ症 40 例、パラコクシジオイデス症 18 例である。コクシジオイデス症、ヒストプラズマ症は増加を続けている。特にヒストプラズマ症には、国内感染の可能性など問題が多く、実態の把握と届出制度の設定が急

務である。

(2) 我が国のヒストプラズマ症に関する調査

国内報告 40 例の内、17%は国内での感染が疑われている。ヒストプラズマはコウモリの腸管に生息し、洞窟入洞後に呼吸器症状を呈する急性ヒストプラズマ症を海外では「洞窟熱」と称している。そこでコウモリの多い洞窟環境内を対象に調査したが、24 箇所洞窟の 62 サンプルからはヒストプラズマは検出されなかった。今回の調査はコウモリの冬眠時期に行われ、アンケート調査で入洞後に呼吸器症状を呈したとされる洞窟は対象に入っておらず、ヒストプラズマの検出条件を十分に満たしていなかったからであろう。今後はコウモリが活動し始める春以降、また入洞後に呼吸器症状を呈する人が発生した洞窟についても調査を行う必要がある。抗ヒストプラズマ抗体について、洞窟探検家を対象に症状の有無との関連性を大規模に調査する必要がある。

(3) コウモリグアノ中の *Trichosporon* の検出

*Trichosporon* が多数分離された。環境中の *Trichosporon* 分生子を反復吸入すれば III/IV 型アレルギーである夏型過敏性肺炎を発症する。*Trichosporon spp.* は血清学的には 4 型に大別されるが、グアノから分離された株は II 型以外のすべての血清型が含まれていた。入洞後、呼吸器症状を呈した 3 例のうち 2 例から I および III 型に対する抗 *Trichosporon* 特異抗体が検出され、菌相解析の結果と相関した。従って、呼吸器症状の原因に *Trichosporon* が関与している可能性が考えられる。今後も継続的な血清学および真菌学的な調査が必要である。

(4) 抗 *Histoplasma capsulatum* 抗体保有率の検討

陽性者は確認されなかった。この原因として、対象被検者数が少ない、測定に用いた抗体価が感染後 1 年から劇的に低下する等の理由が考えられる。対応策として、十分な準備・実施期間を用意し、十分な被検者数を設定する必要性があり、高感度の抗体検出の開発・採用(ELISA 法等)や持続性のある検査方法の開発・採用(リンパ球刺激試験)等が考えられるが、後者は検体の保存に難点があり、抗体測定には、交差抗原性による特異度の問題が存在することにも注意を要する。より特異性が高い血清検査法を用いて、確実な国内感染例を確認する事が必要になろう。ヒストプラズマ症に関する十分な情報を提供し、本症起因菌の分離／培養／同定のプロセスを積極的にサポートする体制の整備が必要である。

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

1) Gutzkow, K. B., Lahne, H. U., Naderi, S., Torgersen, K. M., Skaalhegg, B., Koketsu, M., Uehara, Y. and Blomhoff, H. K.: Cyclic AMP inhibits translation of cyclin D3 in T-lymphocytes at the level of elongation by inducing eEF2-phosphorylation. *Cell. Signalling* 15,

871-881, 2003.

2) Uehara, Y.: Natural product origins of Hsp90 inhibitors. *Current Cancer Drug Targets* 3, 319-324, 2003.

3) Hori, H., Nagasawa, H., Uto, Y., Ohkura, K., Kirk, K. L., Uehara, Y., Shimamura, M.: Design of hypoxia-targeting protein tyrosine kinase inhibitor using an innovative pharmacophore 2-methylene-4-cyclopentene-1,3-dione. *Biochim. Biophys. Acta* 1697, 29-38, 2004.

4) Matsuoka, T., Kato, K., Hoshino, N., Matsunaga, T., Saito, N., Suzuki, K., Yamada, M., Shimojo, N., Kono, Y., Arai, T. and Suzuki, K.: Disorganization of actin polymerization in neutrophils of a patient with leukocyte adhesion dysfunction: A bioimaging analysis using a polarized microscopic system LC-Pol scope. *Bioimages* 11, 105-114, 2003.

5) Ichimori, K., Fukuyama, N., Nakazawa, H., Aratani, Y., Koyama, H., Takizawa, S., Kameoka, Y., Ishida-Okawara, A., Kohi, F. and Suzuki, K.: Myeloperoxidase has directly-opposed effects on nitration reaction - Study on myeloperoxidase-deficient patient and myeloperoxidase-knockout mice. *Free Radical Research* 37, 481-489, 2003.

6) Murata, K., Inami, M., Kubo, S., Kimura, M., Yamashita, M., Hosokawa, H., Nagao, T., Suzuki, K., Hashimoto, K., Shinkai, H., Koseki, H., Taniguchi, M., Ziegler, S.F., H. and Nakayama, T.: CD69-null mice protected from arthritis induced with anti-type-II collagen antibodies. *Int. Immunol.* 15, 987-992, 2003.

7) Nunoi, H., Kohi, F., Kajiwara, H. and Suzuki, K.: Prevalence of inherited myeloperoxidase deficiency in Japan. *Microbiol Immunol.* 47, 527-531, 2003.

8) Sakamoto, M., Hasegawa, A., Sugaya K., Hashimoto, K., Kimura, M., Yamashita, M., Suzuki, K. and Nakayama, T.: Distinct calcium response induced by T-cell antigen receptor stimulation in thymocytes and mature T cells. *Bioimages* 11, 1-8, 2003.

9) Suzuki, K.: Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis. *Internal Med.* 42, 552-553, 2003.

10) Ohashi, Y.Y., Kameoka, Y., Persad, A.S., Kohi, F., Yamagoe, S., Hashimoto, K. and Suzuki, K.: Novel missense mutation found in Japanese patient with myeloperoxidase deficiency. *Gene* 327, 195-200, 2004.

11) Hoshino, A., Hanaki, K., Suzuki, K. and Yamamoto, K.: Applications of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 314, 46-53, 2004.

12) Ikeda, H., Ishikawa, J., Hanamoto, A., Shinose, M.,

- Kikuchi, H., Shiba, T., Sakaki, Y., Hattori, M. and Omura, S.: Complete genome sequence and comparative analysis of the industrial microorganism *Streptomyces avermitilis*. *Nature Biotechnol.* 21, 526-531, 2003.
- 13) Ikebe T., Murai N., Endo M., Okuno R., Murayama S., Saitoh K., Yamai, S., Suzuki R., Isobe J., Tanaka D., Katsukawa C., Tamaru A., Katayama, A., Fujinaga Y., Hoashi K., Ishikawa J. and Watanabe, H.: Changing prevalent T serotypes and emm genotypes of *Streptococcus pyogenes* isolates from streptococcal toxic shock-like syndrome (TSLs) patients in Japan. *Epidemiol. Infect.* 130, 569-572, 2003.
- 14) Lamb, D. C., Ikeda, H., Nelson, D. R., Ishikawa, J., Skaug, T., Jackson, C., Omura, S., Waterman, M. R. and Kelly, S. L.: Cytochrome P450 complement (CYPome) of the avermectin-producer *Streptomyces avermitilis* and comparison to that of *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 307, 610-619, 2003.

## 2. 和文発表

- 1) 上原至雅: 抗癌物質, in vitro, clonogenic assay「生物薬科学実験講座第 13 巻抗生物質 I」(國元、長縄編) pp175-178、廣川書店、2003.
- 2) 上原至雅: 抗癌物質, in vitro, oncogene 発現「生物薬科学実験講座第 13 巻抗生物質 I」(國元、長縄編) pp184-187、廣川書店、2003.
- 3) 上原至雅: プロテインキナーゼ阻害薬、がん分子標的治療 1(テーマ: 分子標的治療薬の開発戦略)、18-25、メディカルレビュー社、2003.
- 4) 上原至雅: がん細胞のシグナル伝達、臨床腫瘍学第 3 版 pp16-26(日本臨床腫瘍学会編)、癌と化学療法社、2003.
- 5) 鈴木和男: 血管炎をめぐる世界の動き。医学のあゆみ 206, 123-126, 2003.
- 6) 鈴木和男: 血管炎発症機構の解析研究—活性化好中球の関与。医学のあゆみ 206, 133-139, 2003.
- 7) 鈴木和男: ANCA 関連血管炎の発症機序—活性化好中球の関与。リウマチ科 29, 228-236, 2003.
- 8) 大川原明子、鈴木和男、猪原登志子、小野孝彦、武曾恵理、雑賀 寛、根本久一: 半月体形成性腎炎モデルとしての SCG/Kj マウスの好中球機能。Pharma. Medica. 21, 157-161, 2003.
- 9) 石川 淳, 堀田国元: 放線菌への遺伝子導入。「生物薬科学実験講座 13 抗生物質 (國元武彦, 長縄博 編集)」, pp.388-394, 廣川書店、2003.
- 10) 堀田国元, 土崎尚史, 石野敬子, 石川 淳: 新しい耐性菌モニタリングの展望—迅速簡便なゲノムモニタリングによる耐性菌の動向予測—。獣医畜産新報 56, 846-849, 2003.
- 11) 土屋桂, 堀田国元: 酸性電解水と酸化還元電位。機

能水研究 2, 9-15, 2003.

- 12) 堀田国元、糸川嘉則: 電解機能水の進歩と 21 世紀の医療における展望。第 26 回日本医学会総会誌 [I], p.27, 2003.
- 13) 石川 淳: 創薬ターゲットとしての放線菌ゲノム。Bioベンチャー 4, 26-29, 2004.

## II. 学会発表

### 1. 国際学会

- 1) Niimi, M., Wada, S., Kaneko, A., Tanabe, K., Takano, Y., Umeyama, T., Uehara, Y., Lamping, E., Niimi, K., Holmes, A.H., Monk, B.C., and Cannon, R.C.: An efficient system for functional hyper-expression of multidrug efflux pumps in *Saccharomyces cerevisiae*. *Frontier Studies and International Networking of Genetic Resources in Pathogenic Microorganisms*, November 21-22, 2003, Tokyo.
- 2) Umeyama, T., Kaneko, A., Nagai, Y., Niimi, M. and Uehara, Y.: CaHsl1p protein kinase regulates cell elongation and virulence in *Candida albicans*. *ASM Conferences on Candida and Candidiasis (7th)* March, 2004, Austin, USA.
- 3) Kaneko, A., Umeyama, T., Uehara, Y. and Niimi, M.: A tandem affinity purification of the septin protein complex in *Candida albicans*. *ASM Conferences on Candida and Candidiasis (7th)* March 18-22, 2004, Austin, USA.
- 4) Cannon, R.D., Tsao, S., Ong, S., Niimi, K., Lamping, E., Niimi, M., Monk, B.C. and Holmes A.R.: Allelic variation affecting drug pump function in *Candida albicans*. *ASM Conferences on Candida and Candidiasis (7th)* March 18-22, 2004, Austin, USA.
- 5) Fukazawa, H., Noguchi, K., Murakami, Y., and Uehara, Y.: Mechanism of induction of anoikis sensitivity in breast cancer cell lines by MEK inhibitors. 2003 AACR-NCI-EORTC International Conference. *Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Discovery, Biology, and Clinical Applications*. November 17-21, 2003. Boston, MA, USA.
- 6) Noguchi, K., Fukazawa, H., Murakami, Y., Uehara, Y.: Mitotic protein kinase Nek11 as a novel target for Nek2. 2003 AACR-NCI-EORTC International Conference. *Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Discovery, Biology, and Clinical Applications*. November 17-21, 2003. Boston, MA, USA.
- 7) Uehara Y.: Induction of anoikis sensitivity of cancer cells by signal transduction inhibitors. 21th Century Tokyo Tech COE, 1<sup>st</sup> Intl Symp Chem

- Biol-Regulation of signal transduction and cancer. March 23, 2004. Tokyo International Forum.
- 8) Suzuki, K.: Role of activated neutrophils in vasculitis development: in-vivo imaging. Seminar in the Department of Biochemistry, New York City, USA.
  - 9) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Suzuki, K., Dinauer, M.C., Maeda, N., and Koyama, H.: Critical role of myeloperoxidase and nicotinicamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase in high-burden systemic infection of mice with *Candida albicans*. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  - 10) Suzuki, K.: Role of activated neutrophils in vasculitis development. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  - 11) Nagao, T., Koshio, O., Mabuchi, A., Ohno, N., Takahashi, K., Minamitani, H., Suzuki, K.: Imaging of renal microvascular injury induced by immune abnormality. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  - 12) Koshio, O., Nagao, T., Ishida-Okawara, A., Mabuchi, A., Suzuki, K.: The contribution of PMN and the degranulated substances to the activation of p38 MAPK and Caspase 8 in the introduction of Apoptosis of human endothelial cell. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  - 13) Okumura, A., Saito, T., Otani, I., Okawara-Ishida, A., Kanayama, K., Asano, M., Iwakura, Y., Suzuki, K., Yamagoe, S.: Early onset and facilitate severity of monoclonal antibody-induced arthritis in LECT2-deficient mice. Gordon Research Conferences, June 8-13, 2003, New London, USA.
  - 14) Suzuki, K.: Role of activated neutrophils in vasculitis development: in-vivo imaging. Seminar in Marine Biological Laboratories, Woods Hole, USA
  - 15) Suzuki, K.: In-vivo Imaging of Vasculitis. International Symposium Sponsored by Center of Excellence for Advanced Life Science on the Base of Bioscience and Nanotechnology, July. 19, 2003. Sapporo
  - 16) Manger, B., Suzuki, K.: Chair Talk: The Use of IVIG in Collagen Vascular Diseases, Vasculitis and Atherosclerosis. 5th International Symposium on IVIG-Intravenous Immunoglobulins in the Third Millennium, Sep. 25-27, 2003, Interlaken, Switzerland.
  - 17) Ito-Ihara, T., Suzuki, K., Ono, T., Nogaki, F., Suyama, K., Kita, T., Muso, E.: Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. 5th International Symposium on IVIG-Intravenous Immunoglobulins in the Third Millennium, Sep. 25-27, 2003, Interlaken, Switzerland.
  - 18) Mabuchi, A., Nagao, T., Koshio, O., Suzuki, K., and Wheatley, A.M.: Induction of F4/80<sup>Mac-1</sup> nonparenchymal adherent liver cell suppressor function in T cell-mediated murine hepatic injury: involvement of nitric oxide?. American Association of Liver Diseases in 2003, Oct. 24-28, 2003, Boston, USA.
  - 19) Ogasawara, Y., Yamagoe, S., Suzuki, K., Kuchitsu, K.: Functions and Ca<sup>2+</sup>-mediated activation of a plant respiratory burst oxidase (nox) homolog. The 16th Naito Conference on Innate Immunity in Medicine and Biology, Oct. 28-30, 2003, Hayama, Japan.
  - 20) Suzuki, K.: Cytokine levels in the development of vasculitis in human and mice. Seminar in Addenbrookes Hospital. 2004, Jan 29, 2004, Cambridge, UK.
  - 21) Suzuki, K.: Contribution of MPO and neutrophil activation to vasculitis development -in vivo and in vitro. Seminar in Department Medicine-2004, Feb 23, 2004, San Antonio, USA.
  - 22) Suzuki, K.: Contribution of MPO and neutrophil activation to vasculitis development -in vivo and in vitro. Seminar in Inflammation Group-2004, Feb 25, 2004, Iowa, USA.
  - 23) Ishikawa, J., Yamashita, A., Mikami, Y., Hoshino, Y., Kurita, H., Oshima, K., Furuya, K., Yoshino, C., Nakazawa, A., Shiba, T. and Hattori, M.: Genome sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. International Symposium of Research Center for Pathogenic Fungi and Microbial Toxicoses, Chiba Univ., Nov. 2003, Shijuku, Tokyo.
  - 24) Ishikawa, J., Yamashita, A., Mikami, Y., Oshima, K., Furuya, K., Yoshino, C., Nakazawa, A., Hoshino, Y., Kurita, H., Shiba, T., Hotta, K. and Hattori, M.: The Genome Sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. International Symposium on the Biology of Actinomycetes, Dec. 2003, Melbourne, Australia.
2. 国内学会等
    - 1) 花岡 希、梅山 隆、新見昌一: *Candida albicans* における蛋白質脱リン酸化酵素の機能解析 第 76 回日本細菌学会総会、平成 15 年 4 月 1-3 日、熊本.
    - 2) 鳥海佳美、梅山 隆、杉田 隆、西川朱實、新見昌一: *Candida albicans* におけるサイクリン依存性プロテインキナーゼ CDC28 の発現抑制による影響 第 76 回日本細菌学会総会、平成 15 年 4 月 1-3 日、熊本.
    - 3) 梅山 隆、新見昌一: *Candida albicans* における形態形成に関与するプロテインキナーゼの解析 第 76 回

- 日本細菌学会総会、平成 15 年 4 月 1-3 日、熊本。
- 4) 梅山 隆:病原性真菌 *Candida albicans*における酵母-菌糸間の形態変換機構 日本生化学会関東支部シンポジウム、平成 15 年 4 月、東京。
  - 5) 新見昌一:真菌の薬剤耐性機構と排出ポンプ阻害剤の探索、第 13 回感染研シンポジウム、平成 15 年 5 月 21 日、東京。
  - 6) 梅山 隆、金子亜希、永井有紀、新見昌一、上原至雅:病原性酵母 *Candida albicans* における形態形成に関与するプロテインキナーゼの解析 第 36 回酵母遺伝学フォーラム、平成 15 年 7 月 24-26 日、かずさ。
  - 7) 新見昌一、和田俊一、高野幸枝、上原至雅: *Candida glabrata* のアゾール系抗真菌薬耐性機構 第 36 回酵母遺伝学フォーラム、平成 15 年 7 月 24-26 日、かずさ。
  - 8) 新見昌一:薬剤耐性遺伝子のパン酵母における発現と機能解析 第 47 回日本医真菌学会総会、平成 15 年 10 月 16-17 日、東京。
  - 9) 梅山 隆、金子亜希、永井有紀、新見昌一、上原至雅:プロテインキナーゼによる *Candida albicans* の形態制御および病原性への関与 第 47 回日本医真菌学会総会、平成 15 年 10 月 16-17 日、東京。
  - 10) 仲村健二郎, Erwin Lamping, 金子亜希, 久和彰江, 新見昌一, 青木茂治 *Cryptococcus neoformans* ABC 輸送体 CneMdr1p の *Saccharomyces cerevisiae* での発現と薬剤耐性 第 47 回日本医真菌学会総会、平成 15 年 10 月 16-17 日、東京。
  - 11) 下川 修、新見昌一、青木茂治:*Candida albicans* ステロール 14 位脱メチル化欠損株に見られる酢酸塩による増殖停止現象の機序:活性酸素の関与の検討 第 47 回日本医真菌学会総会、平成 15 年 10 月 16-17 日、東京。
  - 12) 金子亜希、梅山 隆、新見昌一、上原至雅:*Candida albicans* におけるダブルタグ法を用いた蛋白質複合体精製法の確立 第 26 回日本分子生物学会、平成 15 年 12 月 10-13 日、神戸。
  - 13) 梅山 隆、鳥海佳美、杉田 隆、西川朱實、新見昌一、上原至雅:病原性真菌 *Candida albicans* における *CDC28* の発現抑制による形態変化への影響 第 26 回日本分子生物学会、平成 15 年 12 月 10-13 日、神戸。
  - 14) 上原至雅:細胞がん化のシグナル伝達の解析と抗がん剤リードの探索、がん特定6領域合同研究発表会、平成 15 年 8 月 4-7 日、東京。
  - 15) 山崎佳波、且慎吾、上原至雅、矢守隆夫:ヒトがん細胞パネルによるプロテインキナーゼ阻害剤の包括的比較、第 62 回日本癌学会総会、平成 15 年 9 月 25-27 日、名古屋。
  - 16) 村上裕子、山越 智、深澤秀輔:カポジ肉腫ウイルスの遺伝子 LANA の機能解析。第 51 回 日本ウイルス学会学術集会・総会、平成 15 年 10 月 27-29 日、京都。
  - 17) 渡邊文晶、深澤秀輔、益谷美都子、鈴木宏志、水谷修記、上原至雅:DNA 損傷応答における poly(ADP-リボース)合成酵素-1 による ATM の キナーゼ活性制御。第 26 回日本分子生物学会年会平成 15 年 12 月 10-13 日、神戸。
  - 18) 野口耕司、深澤秀輔、上原至雅:G2/M 期関連キナーゼによる Nek11 の機能制御。第 26 回日本分子生物学会年会、平成 15 年 12 月 10-13 日、神戸。
  - 19) 堀 浩、佐藤誠悟、五十嵐康弘、東岸和明、石山忠之、古米 保、沖 俊一、上原至雅:Hibarimicin の絶対配置とアトロプ異性、2004 年度日本農芸化学会、平成 16 年 3 月 28-31 日、広島。
  - 20) 大津幸四郎、上原至雅、五十嵐康弘、尾仲宏康、古米 保:癌細胞足場非依存性増殖阻害剤 TT2149 に関する研究、2004 年度日本農芸化学会、平成 16 年 3 月 28-31 日、広島。
  - 21) 小田佳史、伊藤三恵、山越智、山本健二、鈴木和男、田之倉優:好中球走化性因子 LECT2 の X 線結晶構造解析。日本農芸化学会 2003 年度大会、平成 15 年 4 月 1 日-3 日、藤沢。
  - 22) 猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男、武曾恵理:ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン(IVIg) 治療効果の検討。第 46 回日本腎臓病学会学術総会、平成 15 年 5 月 23 日、東京。
  - 23) 鈴木和男:血管炎の研究がめざす新たな展開:特に ANCA 関連血管炎。第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、平成 15 年 7 月 17 日-18 日、札幌。
  - 24) 高橋 啓、大原関利章、鈴木和男、直江史郎:マウス系統的血管炎誘発モデルにおける動脈病変の免疫組織学的検討。第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、平成 15 年 7 月 17 日-18 日、札幌。
  - 25) 武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男:ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討。第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、平成 15 年 7 月 17 日-18 日、札幌。
  - 26) 原田敏江、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、大野尚仁:真菌多糖の *in vitro* における IFN- $\gamma$  産生増強作用の検討。第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、平成 15 年 7 月 17 日-18 日、札幌。
  - 27) 長谷川明洋、長尾朋和、村田 薫、稲見真倫、鈴木和男、中山俊憲:関節炎および血管炎の発症における CD69 分子の役割。第 5 回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ 2003、第 6 回肝臓生物学研究会合同年会、平成 15 年 7 月 17 日-18 日、札幌。
  - 28) 越尾 修、長尾朋和、石田-大川原明子、馬淵綾子、

- 鈴木和男:血管炎への好中球の関与と炎症性サイトカインによるヒト血管内皮細胞のアポトーシス誘導シグナルの検討. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日-18日、札幌。
- 29) 奥村彰規、斉藤 武、大谷 功、大川原明子、浅野雅秀、岩倉洋一郎、金山喜一、鈴木和男、山越 智:関節炎モデルを用いた LECT2 の役割解析. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日-18日、札幌。
- 30) 奥水洋平、古賀大輔、山越 智、鈴木和男、大富美智子:LECT2 のマウス脳における発現解析. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日-18日、札幌。
- 31) 小田佳史、伊藤三恵、山越 智、永田宏次、山本健二、鈴木和男、田之倉優:サイトカイン LECT2 のNMRおよびX線を用いた立体構造解析. 第5回オステオポンチン研究会、生体防御機能異常ワークショップ2003、第6回肝臓生物学研究会合同年会、平成15年7月17日-18日、札幌。
- 32) 鈴木和男:レビュートーク:血管炎に関与するインターフェロン $\gamma$ . 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23-24日、東京。
- 33) 三浦典子、新郷裕子、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、大川原明子、鈴木和男、大野尚仁:Candida albicans 由来可溶性菌体外多糖 CAWS の血管炎誘発活性. 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23-24日、東京。
- 34) 原田敏江、三浦典子、安達禎之、栗原和記、Keiko Ozato、鈴木和男、大野尚仁:真菌多糖の樹状細胞分化の調節におよぼす影響— IRF-8 欠損マウスの解析から—。第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23-24日、東京。
- 35) 越尾 修、長尾朋和、石田-大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男:血管炎に関与するTNF $\alpha$ およびIL-1 $\beta$ によるヒト血管内皮細胞のアポトーシス誘導シグナルの検討. 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23-24日、東京。
- 36) 斉藤 武、奥村彰規、渡部久実、浅野雅秀、安保 徹、岩倉洋一郎、鈴木和男、山越 智:Concanavalin A 肝障害モデルを用いたサイトカインLECT2 の機能解析. 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23-24日、東京。
- 37) 奥村彰規、斉藤 武、大谷 功、浅野雅秀、大川原明子、金山喜一、岩倉洋一郎、鈴木和男、山越 智:関節炎モデルを用いた LECT2 の役割解析. 第68回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会、平成15年7月23-24日、東京。
- 38) 鈴木和男、大川原明子、長尾朋和、村山 研、亀岡洋祐、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、大野尚仁、三浦典子、武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦:血管炎発症における活性化好中球の関与. 第14回日本生体防御学会、平成15年7月31日-8月2日、京都。
- 39) 鈴木和男、松岡俊行、栗原和記、佐々木健夫、Keiko Ozato:血管炎に関与する異常好中球:IRF-8 ノックアウトマウスによる解析. 第14回日本生体防御学会、平成15年7月31日-8月2日、京都。
- 40) 鈴木和男、大川原明子、長尾朋和、村山 研、亀岡洋祐、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、大野尚仁、三浦典子、武曾恵理、猪原登志子、小野孝彦:血管炎発症における活性化好中球の関与. 第14回日本生体防御学会、平成15年7月31日-8月2日、京都。
- 41) 鈴木和男、南谷晴之、山本健二、眞島利和:公開シンポジウム「ナノとバイオの融合 学理構築、産業基盤形成」開催から学ぶ. 日本バイオイメージング学会と化学工学会の連携による「ナノとバイオの融合学理構築、産業基盤形成」シンポジウム、平成15年、9月10-11日、松島。
- 42) 鈴木和男、長尾朋和、長谷川明洋、中山俊憲、大野尚仁、三浦典子、越尾 修、馬淵綾子、南谷晴之:新しいイメージング技術へ向けて— IVI 技術 (in-vivo imaging) —。日本バイオイメージング学会と化学工学会の連携による「ナノとバイオの融合学理構築、産業基盤形成」シンポジウム、平成15年、9月10-11日、松島。
- 43) Wayne DAWSON、Mie ISHIDA、Yosuke KAMEOKA、Satoshi YAMAGOE、Yasuhiro FUTAMURA、Kenji YAMAMOTO、Masaru TANOKURA、Kazuo SUZUKI: Structural determination of the LECT2 protein by combined experimental and computational strategies. 日本バイオイメージング学会と化学工学会の連携による「ナノとバイオの融合学理構築、産業基盤形成」シンポジウム、平成15年、9月10-11日、松島。
- 44) 大川原明子、猪原登志子、武曾恵理、小野孝彦、雑賀寛、根本久一、鈴木和男:糸球体腎炎の発症、進行における好中球活性化の役割— SCG/Kj マウスを用いた解析. 第15回腎とフリーラジカル研究会、平成15年9月20日、東京。
- 45) 越尾修、長尾朋和、大川原明子、馬淵綾子、鈴木和男:The contribution of PMN and the degranulated substances to the activation of p38 MAPK and Caspase 8 in the introduction of Apoptosis of human Endothelial cell. 第76回日本生化学会大会、平成15年10月16日-18日、横浜。
- 46) 鈴木和男、長尾朋和、越尾 修、馬淵綾子、大野尚仁、高橋 啓、南谷晴之、直江史郎:In-vivo イメージングによる腎微小血管傷害の解析. 第8回血管炎研究会、平成15年10月18日、秋田。
- 47) 三浦典子、三川浩輝、安達禎之、大川原明子、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、鈴木和男、大野尚仁:Candida albicans 菌体外多糖画分 CAWS の DBA/2 マウスに対する血管炎誘発活性と反応性の解析. 第

- 9 回 MPO 研究会、平成 15 年 10 月 24 日-25 日、八王子。
- 48) 星野昭芳、花木賢一、鈴木和男、山本健二:生体内移入細胞標識マーカーとしての量子ドットの応用. 第 12 回日本バイオイメージング学会学術集会、平成 15 年 10 月 29 日-31 日、横浜.
- 49) 鈴木和男:細胞・組織障害のメカニズム解析ー血管炎を分子とバイオイメージングで解析するー. 第 12 回日本バイオイメージング学会学術集会、平成 15 年 10 月 29 日-31 日、横浜.
- 50) DAWSON, W., ITO-ISHIDA, M., KAMEOKA, K., YAMAGOE, FUTAMURA, Y., YAMAMOTO, Y., TANOKURA, M., SUZUKI, K. : Structural determination of the LECT2 protein by combined experimental and computational strategies. 第 12 回日本バイオイメージング学会学術集会、平成 15 年 10 月 29 日-31 日、横浜.
- 51) 長尾朋和、長谷川明洋、越尾 修、馬淵綾子、南谷晴之、中山俊憲、鈴木和男:活性酸素誘導の血小板血栓形成における CD69 の役割. 第 12 回日本バイオイメージング学会学術集会、平成 15 年 10 月 29 日-31 日、横浜.
- 52) 星野昭芳、花木賢一、鈴木和男、山本健二:生体内移入細胞標識マーカーとしての量子ドットの応用. 第 12 回日本バイオイメージング学会学術集会、平成 15 年 10 月 29 日-31 日、横浜.
- 53) 山越 智、斉藤 武、奥村彰規、渡部久実、浅野雅秀、安保 徹、岩倉洋一郎、鈴木和男:Concanavalin A 肝障害モデルを用いたサイトカイン LECT2 の機能解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 54) 奥村彰規、斉藤武、大谷功、大川原明子、浅野雅秀、岩倉洋一郎、鈴木和男、山越智:関節炎モデルを用いた LECT2 の役割解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 55) 大川原明子、三浦典子、大野尚仁、鈴木和男: *C. albicans* 由来物質 CAWS によって誘起されるマウス冠動脈炎発症における活性化好中球の役割について. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 56) 村田薫、稲見真倫、長谷川明洋、久保秀一、宮本健志、木村元子、山下政克、長尾朋和、鈴木和男、谷口克、中山俊憲:CD69 ノックアウトマウスにおける抗 type II コラーゲン抗体誘導性関節炎発症の抑制. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 57) 長尾朋和、長谷川明洋、越尾 修、馬淵綾子、南谷晴之、中山俊憲、鈴木和男:活性酸素誘導性の血小板血栓形成における CD69 の役割. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 58) 村山 研、長尾朋和、越尾 修、長谷川明洋、中山俊憲、新井孝夫、鈴木和男:活性化好中球における CD69 分子の表面局在. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 59) 三川浩輝、三浦典子、安達禎之、大川原明子、大原関利章、高橋啓、直江史郎、鈴木和男、大野尚仁: *Candida albicans* 由来の血管炎誘発多糖画分 CAWS に対する DBA/2 マウスの反応性の解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 60) 濱野慶朋、広瀬幸子、鈴木和男:MPO-ANCA 関連半月体形成性腎炎自然発症モデル SCG/Kj マウスの遺伝的解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 61) 武曾恵理、大川原明子、鈴木和男:遺伝的ネフローゼ腎炎モデルマウス ICGN の好中球活性化の解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 62) 鈴木和男:Neutrophil functions of patients with MPO-ANCA-related vasculitis. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 63) Aratani, Y., Kura, F., Suzuki, K., and Koyama, H.: *In vivo* role of myeloperoxidase for the host defense against fungal and bacterial infections. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 64) 荒谷康昭、倉 文明、鈴木和男、小山秀機: *Cryptococcus neoformans* 感染に対する生体防御におけるミエロペルオキシダーゼの役割. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 65) 三川浩輝、三浦典子、安達禎之、大川原明子、大原関利章、高橋 啓、直江史郎、鈴木和男、大野尚仁: *Candida albicans* 由来菌体外多糖画分 CAWS による致死的血管炎誘発メカニズムの解析. 第 33 回 日本免疫学会総会、平成 15 年 12 月 8 日-10 日、博多.
- 66) Dawson, W., Ishida, M., Kameoka, Y., Yamagoe, S., Futamura, Y., Yamamoto, K., Tanokura, M., Suzuki, K.: Structural determination of the LECT2 protein by combined experimental and computational strategies. 第 26 回 日本分子生物学会年会、平成 15 年 12 月 10 日-13 日、神戸.
- 67) 亀岡 洋祐、Persad Amanda、橋本 雄之、鈴木 和男:ミエロペルオキシダーゼの第 8 ヘルックスにおける日本人集団の変異頻度. 第 26 回 日本分子生物学会年会、平成 15 年 12 月 10 日-13 日、神戸.
- 68) 鈴木和男:「ガンマグロブリン:血管炎治療のための人工ガンマグロブリン」4) 発症機構とガンマグロブリン開発. 公開シンポジウム「ナノとバイオイメージングの融合と医用への展開」ー 安全な医薬・治療法へのアプローチ ー、平成 16 年 1 月 9 日、東京.
- 69) 石野敬子、土崎尚史、堀田国元: 臨床分離高度アルベカシン耐性 MRSA の解析. 第 51 回日本化学療法学会総会、2003 年 5 月、横浜.
- 70) 土崎尚史、石野敬子、石川 淳、堀田国元: MRSA におけるアミノグリコシド(AG)修飾酵素遺伝子の菌株局在性と AG 耐性. 第 51 回 日本化学療法学会総会、平成 15 年 5 月、横浜.
- 71) 石川 淳: *Nocardia farcinica* ゲノムの特徴と比較解析.

生物活性物質部

- 日本放線菌学会大会, 平成 15 年 6 月, 東京
- 72) 土崎尚史, 石野敬子, 石川 淳, 堀田国元: *Streptomyces kasugaensis* における aminoglycoside 2'-N-acetyltransferase, AAC(2'), 遺伝子に関する検討. 日本放線菌学会大会, 平成 15 年 6 月, 東京.
- 73) 石野敬子, 土崎尚史, 堀田国元: MRSA のアミノグリコシド耐性における AAC(6')/APH(2'') 遺伝子の役割と特徴, 第 32 回薬剤耐性菌シンポジウム, 2003 年 8 月, 東京.
- 74) 土崎尚史, 石野敬子, 石川 淳, 堀田国元: MRSA におけるアミノグリコシド耐性菌の動向予測 1. 平成 15 年度薬剤耐性菌研究会, 平成 15 年 11 月, 群馬.
- 75) 石野敬子, 土崎尚史, 石川 淳, 堀田国元: MRSA におけるアミノグリコシド耐性菌の動向予測 3. 平成 15 年度薬剤耐性菌研究会, 平成 15 年 11 月, 群馬.
- 76) 堀田国元, 石野敬子, 土崎尚史, 石川 淳: MRSA におけるアミノグリコシド耐性菌の動向予測 4. 平成 15 年度薬剤耐性菌研究会, 平成 15 年 11 月, 群馬.
- 77) 堀田国元: 酸性電解水の効能と科学的基盤. 電気化学会第 27 回電解技術討論会, 平成 15 年 11 月, 横浜.
- 78) 石川 淳, 山下敦士, 三上 襄, 星野泰隆, 栗田晴代, 大島健志朗, 古谷恵子, 吉野智絵, 山下恭江, 中澤麻子, 柴 忠義, 服部正平: *Nocardia farcinica* IFM 10152 株のゲノム解析. 日本分子生物学会第 26 回年会, 平成 15 年 12 月, 神戸.
- 79) 石川 淳, 山下敦士, 栗田晴代, 星野泰隆, 三上 襄, 服部正平: 病原性放線菌 *Nocardia farcinica* ゲノムの特徴. 文部省科学研究費補助金・特定領域研究「統合ゲノム」主催, 第 6 回ワークショップ「微生物ゲノム研究のフロンティア」, 平成 16 年 3 月, 木更津.