

## 9. 生物活性物質部

### 部長 上原至雅

#### 概要

当部は、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18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jing解析
- V. サイトカイン LECT2 の解析
- VI. ゲノム情報に基づく創薬と薬剤耐性に関する研究
- VII. 新興・再興感染症拠点形成プログラム
- VIII. 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のほか厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業、難治性疾患克服研究事業）、政策創薬総合研究事業、文部科学省科学研究費補助金及び（独）科学技術振興機構・振興調整費（新興・再興感染症制圧のための共同戦略）および（独）科学技術振興機構・府省連携施策群（超臨界ハイブリ QD イメーjingと治療法）の支援を受けた。さらに、文部科学省（新興・再興感染症拠点形成プログラム）および（タンパク 3000 事業）の支援を受けた。新興・再興感染症研究事業では、「輸入真菌症等真菌症の診断と治療法の開発と発生动

向調査に関する研究」（主任研究者：上原至雅）を行い、厚生労働科学研究事業の（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）では鈴木室長が主任者となり、感染症誘発の慢性疾患へ対策研究を推進した。また、その治療方法の開発として、（独）科学技術振興機構・府省連携施策群（超臨界ハイブリ QD イメーjingと治療法）の主任者として、新たな創薬をめざした。振興調整費（新興・再興感染症制圧のための共同戦略）では、鈴木室長がサブリーダーとして「感染症リスクアセスメント」に関する研究を推進した。文部科学省（新興・再興感染症拠点形成プログラム）では、本年度5回にわたり、ベトナムを訪問し、拠点形成プログラム実施に向けて、国立バクマイ病院、国立感染症熱帯病医学研究所、国立小児病院の院長をはじめ医師・研究者との情報交換を行い、ベトナム保健省において治療プロトコルが承認され、8月10日キックオフ会議においてスタートした。また、これに関連して、厚生労働科学研究費補助金（特別研究事業）「インフルエンザ（H5N1）の死因となる急性肺障害（ARDS）の病態解析とモデル動物の作製に関する研究」もを行い、今後の研究への足がかりとした。

上原は、厚生労働省の薬事・食品衛生審議会臨時委員として医薬品第二部会員及び日本薬局方調査会調査員、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の専門委員などの任をつとめた。

国際交流の一環として、新見室長は、ヒューマンサイエンス振興財団「外国の研究機関等への委託研究事業」および「外国人研究者招へい事業」（新興・再興感染症研究事業プログラム、主任研究者：上原至雅）により、ニュージーランド、オタゴ大学分子微生物学研究室（RD Cannon 主任教授）と「真菌の薬剤排出ポンプ CaCdr1p の阻害」の共同研究を行うとともに、同大学の Dr AR Holmes を招へいして研究打ち合わせを行った。また日本学術振興会「外国人招へい研究者（短期）」により、Dr E Lamping（ニュージーランド、オタゴ大学）を招へいし、「日和見真菌 *Aspergillus fumigatus* の薬剤耐性機構」の共同研究を行った。鈴木室長は、上記、文部科学省（新興・再興感染症拠点形成プログラム）に加え、（独）日

本学術振興会、ヒューマンサイエンス振興財団、(財)公定書協会、(独)科学技術振興機構、振興調整費、文部科学省の支援事業により、Hien 所長 (ベトナム国立感染症熱帯病医学研究)、David Jayne 顧問教授 (英国・ケンブリッジ大学アッデンプルック病院)、David Scott 教授 (英国・ケンブリッジ大学アッデンプルック病院)、Niels Rasmussen 教授 (デンマークコペンハーゲン大学病院)、Ulrich Specks 教授 (米国・メイヨ大学健康科学センター)、Jim Koopman 教授 (米国・ミシガン大学)、Niels Becker 教授 (濠・オーストラリア国立大学)、Tony Wheatle 教授 (ニュージーランドオタゴ大学)、R. Hoffman 教授 (Cancer Inst. & Univ. of California, USA)、Mautsu-Tag 博士 (National Synchrotron Rad. Res. Center, Taiwan)、R. Tilley 博士 (University of Wellington, New Zealand)、T. Nan 博士 (Albert-Ludwig University Freiburg, Germany)、K. Koenig 教授 (IBMT, Germany)、S. Jheon 教授 (ソウル大医学部) David J Philp 研究員 (濠・オーストラリア国立大学) を招へいし、国際研究交流を推進した。

人事異動では、平成 19 年 3 月末日に上原至雅部長と鈴木和男室長が定年退官し、野口耕司主任研究官が辞職し共立薬科大学の准教授に転出した。

以下に本年度の主な調査・研究の業績を記す。

## 業 績

### 調査・研究

#### 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. 酵母の薬剤排出ポンプ阻害剤の探索

真菌の ABC タンパク質は新規薬剤ポリコナゾールなどを含むアゾール系抗真菌薬を細胞外に汲み出すため菌は耐性化する。主要な ABC タンパク質を破壊したアゾール感受性 *S. cerevisiae* 株に病原真菌の ABC タンパク質遺伝子を導入しアゾール剤に高度耐性化した株を用いて、特定の排出ポンプを阻害する活性物質を探索した。

[新見昌一、高野幸枝、田辺公一、上原至雅、足立恭子・池永 裕 (海洋バイオテクノロジー研究所)]

##### 2. 癌細胞のシグナル伝達の解析と制御物質の探索

###### (1) シグナル伝達阻害物質の探索

癌細胞の足場非依存性増殖を抑制する物質として MEK 阻害剤 hypothemycin を同定した。最近 hypothemycin は 46 種のキナーゼに保存されている Cys

へ結合することが報告された。PKD には標的 Cys があり試験管内で阻害される。しかし hypothemycin 処理細胞では ERK リン酸化は低下したが PKD 自己リン酸化は変わらず、細胞内では選択的に MEK が阻害されると考えられた。また BRAF 変異を持つ癌細胞は感受性が高かった。hypothemycin は RAF 下流の MEK、ERK、p90RSK を阻害する。BRAF 変異癌の増殖抑制には BRAF よりも MEK 阻害の方が有効であり、さらに複数箇所の阻害が効果的である可能性が示された。

[深澤秀輔、小沢友希 (東京理科大学)、上原至雅]

###### (2) セスキテルペンによる mTOR 阻害

ある種のセスキテルペンが mTOR 経路を遮断することを発見した。細胞をセスキテルペンで処理すると S6R のリン酸化が低下した。S6R のリン酸化酵素であり mTOR の標的である p70S6K のリン酸化を調べると、ラパマイシンはすべての部位のリン酸化を抑制したのに対し、セスキテルペンは mTOR の直接のリン酸化部位である T389 を選択的に抑制した。またセスキテルペン処理により mTOR 蛋白量は急速に減少した。以上からセスキテルペンはラパマイシンとは異なる機序で mTOR 経路を阻害することが明らかとなった。

[深澤秀輔、池田好美 (共立薬科大学)、上原至雅]

###### (3) 足場非依存性増殖阻害活性を持つ anicequol の作用機序に関する研究

anicequol はステロイド骨格類似構造をもつので、他の生理活性物質のステロイド、ステロール類の DLD 細胞に対する足場非依存的増殖阻害活性を検索したところ、25-hydroxycholesterol が DLD 細胞の足場非依存的増殖を選択性高く阻害することを見いだした。いくつかの生理活性を比較した結果、25-hydroxycholesterol との分子薬理メカニズムの類似性が示唆された。

[上原至雅、長塚俊弥 (東京理科大学)、野口耕司、深澤秀輔]

###### (4) プロテインキナーゼ阻害物質の探索

文科省総合がん「化学療法基盤情報支援班」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 156 検体の評価を行った。その結果、有効と判定されたのは 9 検体であった。このうち、EGFR のプロテインキナーゼに選択性を認めたのが 3 化合物、VEGFR1 (Flt-1) のプロテインキナーゼ阻害活性が認められたのが 6 化合物であった。VEGFR 阻害剤のうち 2 つの化合物は特に選択性が高く、今後の開発が期待される。

[上原至雅、福山まり、深澤秀輔、矢守隆夫（癌研）]

### (5) Nek11 の生理機能に関する研究

我々が同定し解析を進めているヒト新規蛋白質リン酸化酵素 Nek11 は、核小体に局在し、細胞周期やストレス反応に関わることが示唆されてきた。マウスのホモログもクローニングしたが、このヒトとマウスの Nek11 の細胞での過剰発現は、核形態の異常や細胞死を引き起こし、また逆に、RNA 干渉法でマウス Nek11 の発現を NIH3T3 細胞で抑制すると、顕著な細胞死が引き起こされることが判明した。これらの知見から、哺乳類の Nek11 が、細胞の維持に重要な生理機能を持つことが推測された。

[野口耕司、深澤秀輔、村上裕子、上原至雅]

### 3. 持続性感染に関わるウイルスに対する抗ウイルス薬を目指した研究

#### (1) C型肝炎ウイルスの阻害剤のスクリーニング

近年開発されたC型肝炎ウイルスの培養細胞への感染系を用いて薬剤のスクリーニングを行った。感染した細胞の培養液中の HCV RNA を簡易な定量 real time PCR 法を用いて定量する方法で、構造および作用が既知の化合物約 200 の HCV 阻害活性を調べた。その結果、PKC 阻害剤であるビスインドリルマレイミド、エストロゲン受容体のアンタゴニストであるタモキシフェンが、HCV 阻害活性を持つことが知られるサイクロスポリン A と同等の活性を示した。その他天然物からも数個同程度の阻害活性のある化合物を見つけた。これらの化合物の阻害活性についてさらに詳細な検討を開始した。

[村上裕子、野口耕司、山越智、鈴木哲朗（ウイルス第二部）、上原至雅、深澤秀輔]

#### (2) C型肝炎ウイルスコア蛋白質、NS4B、NS5A に結合する宿主蛋白質の解析

昨年に引き続き、タグをつけたウイルス蛋白質を免疫沈降し、相互作用をする宿主蛋白質を同定するための条件を検討した。これまで報告されているように、C型肝炎ウイルス蛋白質の大部分は HeLa 細胞に発現させた場合にも細胞内膜画分に存在することがわかった。しかしながらこれまでの 3xFLAG のタグを用いた免疫沈降だけでは、バックグラウンドの問題が大きくマススペクトロメトリーによる解析には不向きであった。そこで、3xFLAG の下流に 3xHA タグをつけ、連続的に抗タグ抗体で免疫沈降することでその問題を回避した。現在、

試料を多量に調整し同定を行っている。

[山越 智、橋本ゆき、村上裕子、野口耕司、上原至雅、深澤秀輔]

#### (3) 抗 EB ウイルス剤の探索

EB ウイルスの EBNA-1 は、ウイルスゲノムの ori に存在する認識配列に結合し、DNA 複製、転写、ウイルス DNA の娘細胞への均等分配に関与する。in vitro で EBNA-1 の DNA への特異的な結合を阻害する化合物のスクリーニングを以下の ELISA 系を構築し行った。ビオチン化した EBNA-1 結合 DNA 断片、FLAG タグをつけた EBNA-1 DNA 結合領域、化合物を混合し、インキュベーション後、アビジンコートした 96 穴プレートに吸着させた。洗浄後、HRP 標識の抗 FLAG 抗体を加え発色させた。AnalytiCon 社微生物代謝産物、植物代謝産物ライブラリーからいくつかの阻害剤の候補が見つかった。

[山越 智、野口耕司、橋本ゆき、村上裕子、上原至雅、深澤秀輔]

#### (4) HHV8 の蛋白質 LANA と宿主蛋白質 Brd4 の相互作用についての解析

昨年までに HHV8 の蛋白質 LANA と宿主蛋白質 Brd4 が結合すること及びその結合に重要なアミノ酸領域を明らかにした。また、Brd4 は PTEFb と結合して RNApolIII による転写を安定化することが報告されているが、LANA が細胞内で Brd4 および PTEFb と複合体を形成することを見出した。そこで LANA と Brd4 との相互作用が細胞内の転写に及ぼす影響について、ルシフェラーゼ遺伝子の発現を指標に検討したところ、LANA と Brd4 との相互作用により E2F 及び AP-1 による転写が活性化されることが示唆された。

[高橋直子、村上裕子、山越 智、野口耕司、上原至雅、深澤秀輔]

## 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

### 1. 真菌の薬剤耐性機構と病原性因子の解析

#### (1) *Aspergillus fumigatus* 薬剤耐性遺伝子のクローニング

出芽酵母 *Saccharomyces cerevisiae* の異種タンパク発現系を用い、*Aspergillus fumigatus* の ATP binding cassette (ABC) 輸送体 *AfuMDR1*、*AfuMDR2*、*AfuMDR4* およびアゾール剤標的遺伝子 *AfuERG11A* と *AfuERG11B* をクローニングした。その過程で、それまで明らかにされていなかった個々の輸送体遺伝子についての転写開始点と

終止点を同定し、それぞれの遺伝子の 5'mRNA に翻訳されない短い翻訳枠が複数あるという極めて重要な知見を得た。この翻訳枠の存在は真核生物の mRNA では比較的珍しく、下流の遺伝子の発現調節をしていると見られている。*A. fumigatus* に見いだしたのも同様の役割をもつ可能性があると考えている。

[田辺公一、上原至雅、新見昌一、Erwin Lamping、Brian C. Monk、Richard D. Cannon (オタゴ大学)]

## (2) 出芽酵母 ABC タンパク質と阻害剤との相互作用部位の検討

出芽酵母の ABC タンパク質 Pdr5p を高発現している *S. cerevisiae* 株において、基質である抗真菌薬 fluconazole と FK506 を含む寒天培地上で培養し、FK506 に非感受性化するような遺伝子変異をもつクローンを計 33 株単離した。単離したクローンの ORF の部分だけを再び親株に遺伝子導入し ORF 上の変異によって FK506 に非感受性化していることを表現型解析によって確認した。その結果、単離した株の 80%以上が予想どおり PDR5 ORF に遺伝子変異を有していた。しかも、遺伝子変異のほとんどは一箇所のみの変異であったことから、この実験手法が非常に効率のよい変異導入方法であることが明らかとなった。これらの遺伝子変異株の薬剤感受性を調べたところ、ほぼ全ての株において Pdr5p の機能は低下しておらず、単離した遺伝子変異が FK506 による阻害効果にのみ関わる部位であることが示唆された。

[田辺公一、富山 進、高野幸枝、上原至雅、新見昌一]

## (3) キメラタンパク質を用いた真菌 ABC タンパク質の基質認識メカニズムの解明

*Candida albicans* の ABC タンパク質、CaCdr1p と CaCdr2p のドメインを交換したキメラタンパク質を出芽酵母に発現させて、機能解析を行った。NBD は基質認識には関与せず、oligomycin に対する ABC タンパク質 ATPase 感受性は TMD が関係していることを明らかにし、CaCdr1p の N 末端側 TMD に Nigericin、Monensin、Bafilomycin A1 の基質認識部位が存在することが示唆された。さらに、CaCdr2p 由来の TMD1 と CaCdr1p 由来の TMD2 を有するキメラタンパク質は、イトラコナゾール、ケトコナゾールの排出活性が特異的に低下し、逆に CaCdr1p 由来の TMD1 と CaCdr2p 由来の TMD2 を有するキメラタンパク質は、Rhodamine 6G の排出活性が特異的に低下した。そこで TMD1 と TMD2 間の相互作用、基質認識についてのモデルを提唱した。

[田辺公一、岡和田敦、高野幸枝、上原至雅、新見昌一]

## (4) *C. albicans* におけるプロテインキナーゼの網羅的遺伝子破壊

公開されている *C. albicans* のゲノム情報より 93 種類のプロテインキナーゼを見出した。そのうち、既に論文等で報告されていた 19 種類を除いた 74 種類のキナーゼについて遺伝子破壊を試み、53 種類についての破壊に成功している。破壊株が取得できなかった遺伝子 21 種類について、メチオニンの添加により遺伝子発現を抑制できる株を作製した。取得できた発現抑制株のうち、発現抑制によって生育できなくなった遺伝子は 2 種類であった。この 2 種類の遺伝子は新しい抗真菌剤スクリーニングの標的分子として期待できる。

[梅山 隆、臺 由紀、上原至雅、新見昌一]

## (5) *C. albicans* の CDC28 発現抑制による細胞伸長および転写因子の解析

サイクリン依存性プロテインキナーゼ CDC28 の MET3 置換株を作製した。メチオニンとシステインの添加により、検出限界以下まで抑制されることをウェスタン解析によって確認した。CDC28 の発現抑制によって、細胞の肥大および極端な伸長を観察でき、CDC28 が細胞の形態維持に必要であることが示唆された。形態維持に関与する様々な転写因子の発現やリン酸化を調べるために、MET3 置換株において各転写因子の C 末端に HA タグを付加した株を作製した。その結果、CDC28 の発現を抑制すると、Efg1p、Nrg1p、Rbf1p、Rim101p、Fkh2p および Tec1p の発現が顕著に低下することが明らかとなり、これらの転写因子が細胞の肥大や極端な伸長にかかわること示唆された。

[梅山 隆、金子亜希、新見昌一、上原至雅]

## (6) 細胞壁構生合成に関わる CaBIG1 の機能解析

細胞壁は、ヒトと真菌の大きな相違点であるため、かつてより抗真菌剤スクリーニングのいいターゲットとして研究されてきている。出芽酵母 *S. cerevisiae* の BIG1 は、細胞壁の構成成分  $\beta$ 1,6 グルカンの生合成に関与していると予想される遺伝子である。*C. albicans* に存在している BIG1 の相同遺伝子 CaBIG1 の遺伝子破壊より、病原性との関連性を調べた。遺伝子破壊により菌糸生育の遅れが観察でき、マウスへの病原性も顕著に低下した。その原因として、臓器への定着率の低下および、臓器内の菌糸への形態変換効率の低下が挙げられる。 $\beta$ 1,6 グルカン生合成経路が、真菌の生育および病原性発揮に重要な役割を果たしていることが明らかになった。

[梅山 隆、金子亜希、平井明香、上原至雅、新見昌一、

渡辺浩史・東雅之（大阪市大・工）]

#### (7) *C. albicans* の新しい転写抑制因子 Tcc1p の解析

*C. albicans* の Tup1p は酵母形から菌糸形への形態変換を抑制している転写因子であると考えられている。Tup1p と相互作用するタンパク質を新たに同定するために、タンデムアフィニティー精製を行った。その結果、相互作用するタンパク質を2種類同定し、1つは予想されていた転写因子 Ssn6p であり、もう1つは機能未知のタンパクであったこの機能未知のタンパクを Tup1p-complex component=Tcc1p と命名した。TCCI 遺伝子を破壊すると、TUPI 遺伝子破壊株と同様、細胞の伸長が観察された。また、マウスへの病原性の低下が確認できた。

[梅山 隆、金子亜希、臺 由紀、山越 智、新見昌一、上原至雅]

#### (8) *C. albicans* の脂肪酸不飽和化酵素の解析

酵母においては脂肪酸不飽和化酵素による脂肪酸組成変化は、環境への応答に重要な役割を担っている。*C. albicans* の脂肪酸不飽和化酵素をコードする遺伝子 (*CaFAD2* および *CaFAD3*) を導入した *S. cerevisiae* 株の脂肪酸組成の GC 分析により CaFad2p はオレイン酸不飽和化酵素、CaFad3p はリノール酸不飽和化酵素であることが判明した。それぞれの遺伝子破壊株において形態変換能には顕著な差が観察されなかったが、脂肪酸組成に変化を生じ、*CaFAD2* および *CaFAD3* が *C. albicans* においても機能していることが示された。しかしながら、遺伝子破壊株の播種性カンジダ症モデルマウスにおける病原性は親株と同等であった。また、遺伝子破壊株についてマイクロアレイ解析により遺伝子発現を網羅的に解析した。

[梅山 隆、金子亜希、新見昌一、根岸由美子・梶原 将（東工大院・生命理工）、村山琮明・生方公子（北里大・北里生命科学研究所）]

#### (9) カイコガ幼虫を用いた *Candida albicans* プロテインフォスファターゼの病原性解析

カイコガ幼虫感染実験系を用いて *C. albicans* の病原因子を検索した。一連のプロテインフォスファターゼ破壊株の中で、*CaPTC1* 破壊株が著しい病原性の低下を示した。この結果はマウスモデル感染実験においても再現性が得られた。*CaPTC1* 破壊株は寒天培地上で菌糸形成が阻害され、Protease 産生能の低下、マウス腎臓への定着率の低下などを示した。従って、これらが複合して

*C. albicans* の病原性の低下につながったと考えられる。

[花岡 希、新見昌一、普後 晋（東京農工大院・連合農学・生物生産）]

### 2. 真菌感染防御に関する研究

#### (1) *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

昨年にひきつづき、我々が作製した MPO ノックアウト(MPO-KO)マウスを用い、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、高野幸枝、倉 文明・渡辺治雄（細菌第一部）、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）]

#### (2) 真菌 *C. albicans* 由来物質誘導の動脈炎発症マウスモデルにおける好中球の役割

昨年にひきつづき、*C. albicans* 培養外液より精製したマンノプロテインβ-グルカン複合体 (CAWS) のマンノプロテインの構造の違いが宿主の免疫反応に与える効果について検討した。pH 2 で培養した CAWS を腹腔内投与したマウスでは投与後 1 時間で末梢好血球の増加、活性化共に顕著であったが、pH 7 ではそうした効果を認めなかった。血漿中の補体の活性化、可溶性 ICAM-1 量、炎症性サイトカイン産生についても同様の傾向を認めた。マンナン構造は温度、pH などの培養条件、さまざまなストレスによって修飾を受け生物活性が変化することが報告されている。培養条件を変えることによって、CAWS を構成するマンナンが変化して生体による CAWS の認識、応答が変わることが示唆された。

[大川原明子、鈴木和男、大原関利章・高橋啓・山田仁美・直江史郎（東邦大・医・大橋）、三浦典子・大野尚仁（東薬大・免疫）、岡田秀親（名古屋市立大・医・分子医学研究所生体高分子部門）、Peter Ward（ミシガン大学医学部病理）]

### III. 好中球機能解析及びその機能不全の解析

#### (1) MPO-ANCA 関連糸球体腎炎モデルマウスにおける脾臓腫大は血管炎進行に関わる

昨年にひきつづき、ANCA 関連糸球体腎炎を自然発症するモデルマウス (SCG/Kj) の加齢に伴う経時的変化の指標として、脾臓細胞のポピュレーション、サイトカイン産生、脾臓内に局在する好中球について解析を行った。腎炎発症における Th1/Th2 バランスをはじめ、免疫学的背景を明らかにした。

[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マップを行い、染色体マップを特定し Man-1 と命名した。本領域に含まれる遺伝子の解析の検討を開始した。

[鈴木和男、大川原明子、濱野慶朋 (東京労災病院)]

(3) 川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルによる人工免疫グロブリンの治療効果の評価

川崎病類似マウス系統的動脈炎モデルマウスによりマウス型人工免疫グロブリン製剤を用いて血管炎の治療効果を検討し、末梢好中球数が減少し、動脈炎発症率が低下した。

[大川原 明子、鈴木 和男、小林美登里、松村実美子、野津朋子、大原関利章・高橋 啓・山田仁美・直江史郎 (東邦大・医・大橋)、三浦典子・大野尚仁 (東京薬大・薬)、山下潤二・土田和徳・金城義明・金子健二 (日本製薬)]

(4) ウシアルブミン(BSA)誘導 MPO-ANCA 関連糸球体腎炎の発症

昨年にひきつづき、確立した BSA の連続投与によって MPO-ANCA 関連糸球体腎炎を発症するモデルマウス系における活性化好中球が関わりを検討し、半月体形成性腎炎の治療法開発のための有用モデル利用が可能となった。

[大川原 明子、鈴木 和男、板橋美津世・湯村和子 (東京女子医大・医)、山下潤二・金城義明 (日本製薬・大阪研)]

(5) MPO-ANCA の血管内皮細胞への直接作用

MPO-ANCA 投与により、血流速度の低下、血流の逆流、白血球の接着が見られ、通常血管外には漏れでない血漿成分が、MPO-ANCA 投与により血管外に漏出し、MPO-ANCA 濃度依存的に ICAM-1 の発現上昇が認められた。この反応は、MPO 欠損マウスの血清および糸球体内皮細胞すべて MPO フリーの系でも同様の結果を得た。この結果から、MPO 抗体が直接血管内皮細胞に作用していることが示された。また、QD 標識抗体の移動解析によっても腎糸球体への移行が観察された。

[鈴木 和男、大川原 明子、長尾 朋和、松村実美子・南谷晴之 (慶応大・理工)、星野昭芳・山本健二 (国立国際医療センター)、荒谷康昭 (横浜市大・木原生物研)、中山俊憲 (千葉大・院医)]

(6) 活性化好中球における CD69 分子の表面局在

活性化好中球の細胞膜表面に CD69 分子が表出することを確認したことから、CD69 欠損マウスを用いて活性化好中球が関与する CAWS 誘導による血管炎の発症について検討した。CD69 欠損マウスでは発症が抑制され、血小板機能との連動についても解析した。

[鈴木和男、長尾朋和、野津朋子、長谷川明洋・中山俊憲 (千葉大・院医)、大原関利章・高橋啓・山田仁美 (東邦大・医・大橋)、三浦典子・大野尚仁 (東薬大・免疫)]

(7) 肺血管内皮細胞の ICAM-1 機能に影響するペプチド

急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome:ARDS) の初期の病態の特徴は好中球の肺への集積と好中球による肺障害であることから、マウス血管内皮細胞の初代培養細胞を用い、*in vitro* で好中球の機能との関連を検討した。ICAM-1 の発現を抑制あるいは活性化するインテグリンホモログの合成ペプチドをスクリーニングし、数種の候補ペプチドが挙げられた。これらのペプチドは、炎症局所で作動する好中球によって活性化される接着分子を調節する可能性が示唆された。

[鈴木和男、大川原明子、野津朋子、小林美登里、永井厚志 (東京女子医大)、長谷川明洋・中山俊憲 (千葉大・院医)、本多裕之・大河内美奈 (名古屋大院工)]

(8) SCG/Kj マウスの MPO-ANCA 結合部位エピトープ解析

ヒト MPO-ANCA 結合部位エピトープは重鎖 N 末端側に位置する Ha、Hb フラグメントに特に強く反応することをこれまでに報告してきた。MPO-ANCA 関連血管炎を発症する血管炎モデルマウスである SCG/Kj マウスの MPO-ANCA のエピトープ解析を行った。その結果、ヒトとことなり Ha、Hb での反応性は弱かったが、中心部での反応性が高かった。

[鈴木和男、富澤一夫、田之倉優 (東大院農生科・応生化)]

(9) 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。我

が国における治療参加各施設での本療法の実施状況を集計し、単独効果の判定可能例と全体例に分け、予後を検討し、いずれも有意な予後改善効果を得た。

[鈴木和男、猪原登志子・小野孝彦（京都大・院医）、武曾恵理（北野病院）、今井圓裕（大阪大・院医）、山縣邦彦（筑波大・院医）、有村義宏（杏林大学・医）]

#### IV. バイオイメージング解析

##### (1) MPO-ANCA 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。腎微小血管傷害の誘導とその血流動態を In-vivo Imaging によって観察することが可能になった。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 投与による、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。また、QD を用いた *in vivo* でのバイオイメージング解析も行った。

[鈴木 和男、長尾 朋和、星野昭芳・山本健二（国立国際医療センター）]

##### (2) Quantum Dot(QD)標識抗体による活性化好中球表面への MPO の表出の解析

昨年度にひきつづき、直径 4 ナノメートル前後の超微粒子 QD により MPO 抗体を標識し、活性化好中球表面への MPO の表出をマウスモデルおよび血管炎患者好中球において解析した。

[大川原明子、鈴木和男、星野昭芳・山本健二（国立国際医療センター研）、猪原登志子（京都大・院医）、宇野賀津子（レイパスツール医学研）、武曾恵理（北野病院）、三浦典子・大野尚仁（東京薬大）]

#### V. サイトカイン LECT2 の解析

##### (1) *Candida albicans* 感染に対する生体防御における LECT2 の役割

昨年度 LECT2 トランスジェニックマウス（BALB/c 背景）を用いた解析で、同マウスでは、*C. albicans* の感染に感受性が高くなっていることが示唆された。今年度は LECT2 遺伝子欠損マウスにおける感受性を調べた。その結果、尾静脈からの *C. albicans* の投与により、野生型との生存率を比べたところ感受性が低くなっていることが示唆され、LECT2 が *Candida albicans* 感染防御に関与することが考えられた。

[山越 智、梅山 隆、新見昌一、鈴木和男、奥村彰規（日大）]

##### (2) 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。また、*in situ* と免疫組織染色により LECT2 の脳での mRNA 発現および局在を検討した。この発現と脳機能との関連についても検討した。

[山越 智、鈴木和男、奥水洋平・大富美智子（東邦大・理）]

#### VI. ゲノム情報に基づく創薬と薬剤耐性に関する研究

##### 1. ゲノム情報に基づく創薬に関する研究

##### (1) *Nocardia farcinica* IFM 10152 のシデロフォア nocobactin に関して

nocobactin の生合成遺伝子と推定される *nbtA, B, C, D, E, F, G, H, S, T* に関して、これらの遺伝子全てを *Streptomyces avermitilis* に導入し、nocobactin の異種発現を試みた。その結果、nocobactin 生合成の初発物質であるサリチル酸の生産を確認し、サリチル酸の誘導体と考えられる化合物の生産も確認された。この誘導体に関しては現在解析中である。

[星野泰隆、石川 淳、池田治生（北里生命研）、尾仲宏康（富山県立大）]

##### (2) nocobactin の絶対配置の決定

NMR 分析ならびに加水分解物のキラル HPLC 分析により nocobactin の絶対配置を決定した。また、脂肪酸鎖長が異なる 2 種類の nocobactin（炭素数 12 あるいは 14）の絶対配置は、同一のものであることも証明した。

[星野泰隆、石川 淳、深井俊夫（東邦大）、五十嵐康弘（富山県立大）]

##### (3) *Nocardia* における遺伝子解析系の開発

pNV18 および pNV19 は、当研究室で開発された *Nocardia* 属において唯一の実用的なクローニングベクターであるが、その利用価値をより高めるために、pAL5000 由来配列中の *EcoRI* ならびに *Sall/HincII* 部位を部位特異的変異導入によって削除した。この改良により、pNV18 および pNV19 のクローニングサイトは、6 箇所から 9 箇所へと増加した。

[千葉和宏、石川 淳]

##### (4) *Nocardia* の病原因子の探索

*N. farcinica* IFM 10152 のゲノム上には、結核菌の抗原

蛋白質として知られている Ag85 のホモログ遺伝子が 14 個存在する。これらの遺伝子と *Nocardia* の病原性との関係を明らかにし、創薬ターゲットの発見あるいは診断法の開発に応用するため、遺伝子破壊株の作製を行なった。現在、病原性、抗原性との関係を検討中である。  
[石野敬子、石川淳]

#### (5) *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* の完全ゲノム塩基配列を決定した。*S. griseus* の染色体は 8.55Mb の線状分子であり、7,138 個のタンパク質コード遺伝子、6 コピーのリボゾーム RNA 遺伝子、66 個の tRNA 遺伝子を含んでいた。

[石川淳、大西康夫・堀之内末治（東京大学）、池田治生・山下敦士・服部正平（北里生命研）]

## 2. 薬剤耐性に関する研究

### (1) *N. farcinica* IFM 10152 における monooxygenase のリファンピシン耐性への関与

*N. farcinica* IFM 10152 のゲノム解析より、*Rhodococcus equi* のリファンピシン monooxygenase 遺伝子と高い相同性を有する遺伝子 *nfa35380* が見出された。この遺伝子を大腸菌で大量発現させ、リファンピシンの変換反応を行い、変換物の単離・精製を行った。その結果、変換物の分子量は 16（酸素原子 1 個分）増加しており、抗菌活性はリファンピシンより大幅に減少していることが判明した。以上のことから、本酵素がリファンピシン耐性に関与していることが示唆された。変換物の化学構造に関しては現在解析中である。

[星野泰隆、石川淳]

### (2) MRSA におけるアルベカシン耐性化機構の解析

アルベカシン感受性臨床分離 MRSA 株である 7-0 株から実験室的に得た 39 株のアルベカシン高度耐性化株について、耐性化に関与する要因を探索したところ、39 株のうち 3 株に二機能酵素遺伝子の直前に位置する ORF における欠失が見出された。これらの領域を含む断片を *E. coli* にクローニングしたところ、欠失を含む断片は欠失を含まない断片に比べ約二倍のアミノグリコシド耐性を与えた。以上の結果から、二機能酵素遺伝子直前の ORF は耐性化にある程度に関連をもっていると考えられた。

[勝又義法、石野敬子、石川淳]

## VII. 新興・再興感染症拠点形成プログラム

### (1) 拠点形成プログラム

#### ア. ハノイにおける鳥インフルエンザの病態と治療

文部科学省（新興・再興感染症拠点形成プログラム）では、本年度は、5 回にわたり、ベトナムを訪問し、拠点形成プログラム実施に向けて、国立バクマイ病院、熱帯病医学研究所、国立小児病院の医師・研究者との情報交換を行った。また申請していたベトナム保健省にプロトコルは承認された。

[鈴木和男、工藤宏一郎（国立国際医療センター）]

#### イ. ハノイの国立三病院との連携

昨年度にひきつづき、ハノイの国立三病院との連携を深めた。特に、Hien 所長（ハノイ・国立感染症熱帯医学研究所：旧熱帯医学研究所）を感染研に招へいし、インフルエンザの現状のセミナーで講演いただき、感染研をはじめ関係する研究者が現地情報を直接聞く機会となった。

[鈴木和男]

### (2) 感染症シミュレーション

#### ア. 感染症流行モデルの研究

本年度はハブの位置にワクチンを接種すると流行の拡大を阻止することが出来るかを検討した。リンク構造を変えた場合に、パンデミックインフルエンザなどの感染症流行を終焉させることができるのであるか。潜伏期間が異なればリンクの制限をどのように変えればよいのか。ある機関に感染症対策の情報がうまく伝達されないとき、つまり、リンク構造の変更が一部うまくいかなかったときどうなるのか。感染症のリスクアセスメントのためには、このような知見が必要である。このため、モデルの数理的な研究を行った。

[鈴木和男、大島正道（免疫部）、安田英典（城西大学）、山本健二（国立国際医療センター）、吉倉廣（厚生労働省）]

#### イ. 感染症リスクアセスメント研究

本年度は、パンデミックインフルエンザなどの感染症のシミュレーションによる研究を行い、潜伏期間等の感染症のパラメータとリスクの変動の関係等を調査し、リスクの特徴を検討した。

[鈴木和男、大島正道（免疫部）、安田英典（城西大学）、山本健二（国立国際医療センター）、吉倉廣（厚生労働省）]



ウ. 感染症シミュレーションのための国際会議

16、17年度に行い好評であった国際会議を日英米、欧州、オーストラリア、およびアジア枠として日本発の国際会議として発展させ、モデリング、シミュレーションの研究の発信の場として定着させることができた。本年度は、「International Symposium on Trends in Transmission Models for Infectious Diseases -2006 - Role of Modeling in Infectious Disease Control -」を開催し実質的な国際情報交換の場としてリードし、国際研究者の期待に応えることができた。

[鈴木和男、大島正道(免疫部)、安田英典(城西大学)、山本健二(国立国際医療センター)、吉倉廣(厚生労働省)]

(3) インフルエンザH5N1に関する研究

インフルエンザ(H5N1)の死因となる急性肺障害(ARDS)の病態解析とモデル動物の作製に関する研究を行い、予備的検討し、急性のARDSモデル動物の準備が整い、次年度以後の研究への足がかりとした。

[鈴木和男、大島正道(免疫部)、河内正治・前原康宏(国立国際医療センター)]

Ⅷ. 我が国における輸入真菌症のサーベイランス

輸入真菌症等真菌症の診断・治療法の開発と発生動向調査に関する研究

(1) 輸入真菌症の国内発生状況

コクシジオイデス症およびヒストプラズマ症がその後も恒常的に発生し、本年度はコクシジオイデス症4例、ヒストプラズマ症4例のほか、パラコクシジオイデス症、マルネツフェイ型ペニシリウム症も各1例見られた。潜在的ヒストプラズマ症患者を検索する目的で行った結核疑診例の抗ヒストプラズマ抗体検査では、113例中9名(8.0%)が陽性を呈し、内1例で病理組織学的にヒストプラズマ症が確認された。

(2) ヒストプラズマの国内検出の試み

26ヶ所の洞窟・風穴から採取されたコウモリ・グアノ94サンプルの菌相解析を継続して行ったが、全てのサンプルから検出されなかった。しかしながら、88%の洞窟からトリコスポロンが分離された。本菌は夏型過敏性肺臓炎の原因抗原であることから、入洞に伴う呼吸器症状は本菌が関与している可能性が改めて示された。

(3) ヒストプラズマ症診断法の開発

ヒストプラズマ症診断のための新規抗原抽出法を確

立し、得られた抽出物から新規抗原候補タンパク質の検索を行った。

(4) アスペルギルス症診断法の開発

病理細胞診検体にFISH法を応用することにより、アスペルギルス属における菌種レベルでの正確な判別が可能となることが推測された。

(5) 輸入真菌症に対する遺伝子診断法の開発

コクシジオイデス症起因菌に特異的な遺伝子領域に対してPCR法プライマーを設計し、特異性の優れた遺伝子検出系を開発した。この検出系は*Coccidioides immitis*と*C. posadasii*を明確に区別することもできる。さらにLUXプライマーを用いたrealtime PCRによって、高感度検出および2つの近縁種の区別が迅速簡便に行うことができる系を開発した。

(6) 深在性真菌症の国内発生状況

悪性腫瘍患者における真菌感染症の実態を日本病理学会の剖検輯報をもとに調査した。白血病患者のアスペルギルス感染頻度が高く増加しているが、消化器癌や呼吸器癌に真菌感染症を合併する患者実数が実際には多いことが明らかになった。

(7) 健康危険情報

カナダ・ブリティッシュコロンビア州のバンクーバー島東岸地方における病原真菌*Cryptococcus gattii*のアウトブレイク情報を入手し、厚生労働省健康危機管理調整室に健康危険情報として通報した。

[上原至雅、鈴木和男、新見昌一、梅山 隆、亀井克彦・西村和子・佐野文子(千葉大真菌医学研究センター)、菊池 賢(順天堂大医学部)、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)、上 昌広(東京大学医科学研究所)、杉田 隆(明治薬科大学)]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Holmes AR, Tsao S, Ong S-W, Lamping E, Niimi K, Monk BC, Niimi M, Kaneko A, and Cannon RD. Heterozygosity and functional allelic variation in the *Candida albicans* efflux pump genes *CDR1* and *CDR2*. *Molecular Microbiology*, 62, 170-186, 2006.
- 2) Kaneko A, Umeyama T, Utena-Abe Y, Yamagoe S, Niimi M, Uehara Y. Tcc1p, a novel protein containing tetratric

- peptide repeat motif, interacts with CaTup1p to regulate morphological transition and virulence in *Candida albicans*. Eukaryotic Cell, 5, 1894-1905, 2006.
- 3) Holmes AR, Tsao S, Lamping E, Niimi K, Monk BC, Tanabe K, Niimi M and Cannon RD. Amino acid residue affecting drug pump function in *Candida albicans*. Japanese Journal of Medical Mycology, 47, 275-281, 2006.
  - 4) Umeyama T, Kaneko A, Niimi M, Uehara Y. Repression of *CDC28* reduces the expression of the morphology-related transcription factors, Efg1p, Nrg1p, Rbf1p, Rim101p, Fkh2p, and Tec1p, and induces cell elongation in *Candida albicans*. Yeast, 23, 537-552, 2006.
  - 5) Murayama SY, Negishi Y, Umeyama T, Kaneko A, Oura T, Niimi M, Ubukata K, Kajiwarra S. Construction and functional analysis of fatty acid desaturase gene disruptants in *Candida albicans*. Microbiology, 152, 1551-1558, 2006.
  - 6) Umeyama T, Sano A, Kamei K, Niimi M Nishimura K and Uehara Y. Novel approach to designing primers for identification and distinction of the human pathogenic fungi *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii* by PCR amplification. Journal of Clinical Microbiology 44, 1859-1862, 2006.
  - 7) Umeyama T, Kaneko A, Watanabe H, Hirai A, Uehara Y, Niimi M and Azuma M. Deletion of the *CaBIG1* gene reduces  $\beta$ -1, 6-glucan synthesis, filamentation, adhesion, and virulence in *Candida albicans*. Infection and Immunity, 74, 2373-2381, 2006.
  - 8) Niimi, K., Maki, K., Ikeda, F., Holmes A. R., Lamping, E., Niimi, M., Monk, B. C., and Cannon, R. D. Overexpression of *Candida albicans* *CDR1*, *CDR2*, or *MDR1* does not produce significant changes in echinocandin susceptibility. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 50, 1148-1155, 2006.
  - 9) Shimazu, T., Komatsu, Y., Nakayama, K-I., Fukazawa, H., Horinouchi, S., and Yoshida, M. : Regulation of SV40 large T-antigen stability by reversible acetylation. Oncogene 25, 7391-7400, 2006.
  - 10) Murakami, Y., Yamagoe, S., Noguchi, K., Takebe, Y., Takahashi, N., Uehara, Y., and Fukazawa, H.: Ets-1-dependent expression of vascular endothelial growth factor receptors is activated by latency-associated nuclear antigen of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus through interaction with daxx. J Biol Chem 281, 28113-28121, 2006.
  - 11) Masumi, A., Fukazawa, H., Shimazu, T., Yoshida, M., Ozato, K., Komuro, K., and Yamaguchi, K.: Nucleolin is involved in interferon regulatory factor-2-dependent transcriptional activation. Oncogene 25, 5113-5124, 2006.
  - 12) Nakamura, H., Sasaki, Y., Uno, M., Yoshikawa, T., Asano, T., Ban, H. S., Fukazawa, H., Shibuya, M., and Uehara, Y.: Synthesis and biological evaluation of benzamides and benzamidines as selective inhibitors of VEGFR tyrosine kinases. Bioorg Med Chem Lett 16, 5127-5131, 2006.
  - 13) Noguchi, K., Vassilev, A., Ghosh, S., Yates, JL., and DePamphilis, ML.: The BAH domain facilitates the ability of human Orc1 protein to activate replication origins in vivo. EMBO J 25, 5372-5382 2006.
  - 14) DePamphilis, ML., Blow, JJ., Ghosh, S., Saha, T., Noguchi, K., and Vassilev, A.: Regulating the licensing of DNA replication origins in metazoa. Curr Opin Cell Biol 18, 231-239, 2006.
  - 15) Yumura, W., Itabashi, M., Okawara, A., Tomizawa, K., Yamashita, J., Kaneshiro, Y., Nihei, H., and Suzuki, K. : A novel mouse model for MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. Microbiol.Immunol. 50: 149-157, 2006
  - 16) Hamano, Y., Tsukamoto, K., Abe, M., Sun, G.D., Zhang, D., Fujii, H., Matsuoka, S., Tanaka, M., Ishida-Okawara, A., Tachikawa, H., Nishimura, H., Tokunaka, K., Hino, O., Hirose, S., and Suzuki, K.: Genetic dissection of vasculitis: myeloperoxidase-specific antineutrophil cytoplasmic antibody production, and related traits in spontaneous crescentic glomerulonephritis-forming/kinjoh mice. J. Immunology. 176:3662-3673, 2006.
  - 17) Miura, N., Harada, T., Shinohara, H., Kurihara, K., Adachi, Y., Ishida-Okawara, A., Oharaseki, T., Takahashi, K., Naoe, S., Suzuki, K., and Ohno, N. : Lethal and severe coronary arteritis in DBA/2 mice induced by fungal pathogen, CAWS, *Candida albicans* water-soluble fraction. Atherosclerosis. 186: 310-320, 2006
  - 18) Fujimoto, S., Uezono, S., Hisanaga, S., Fukudome, K., Kobayashi, S., Suzuki, K., Hashimoto, H., Nakao, H., and Nunoi, H. : Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective epidemiological survey in Japan. Clinical Journal of American Society of Nephrology. 1: 1016-1022, 2006.
  - 19) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Ishida-Okawara, A., Suzuki, K., Maeda, N., and Koyama, H. : Contribution of the myeloperoxidase-dependent oxidative system to host defense against *Cryptococcus neoformans*. J. Med. Microbiol. 55: 1291-1299, 2006.

- 20) Shinohara, H., Nagi-Miura, N., Ishibashi, K., Adachi, Y., Ishida-Okawara, A., Oharaseki, T., Takahashi, K., Naoe, S., Suzuki, K., and Ohno, N. : Beta-mannosyl linkages negatively regulate anaphylaxis and vasculitis in mice, induced by CAWS, fungal PAMPS composed of mannoprotein-beta-glucan complex secreted by *Candida albicans*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 29, 1854-1861., 2006
- 21) Persad, AS., Kameoka, Y., Kanda, S., Niho, Y., and Suzuki, K. : Arginine to Cysteine Mutation (R499C) Found in a Japanese Patient with Complete Myeloperoxidase Deficiency. *Gene Expression* 13: 67-71, 2006.
- 22) Nagao, T., Matsumura, M., Mabuchi, A., Ishida-Okawara, A., Koshio, O., Minamitani, H., and Suzuki, K. : Up-regulation of adhesion molecule expression in glomerular endothelial cells by anti-myeloperoxidase antibody. *Nephrol. Dialysis Transplant*. 22: 77-87, 2007.
- 23) Ishikawa, J., Chiba, K. Kurita, H. and Satoh, H.: Contribution of *ropB2* RNA polymerase  $\beta$  subunit gene to rifampin resistance in *Nocardia* species. *Antimicrobiol. Agents Chemother*. 50: 1342-1346, 2006.
- 24) Tsuchizaki, N., Ishino, K., Saito, F. Ishikawa, J., Nakajima, M. and Hotta, K.: Trends of arbekacin-resistant MRSA strains in Japanese hospitals (1979 to 2000). *J. Antibiot*. 59: 229-233, 2006.
- 25) Mukai, A., Fukai, T., Matsumoto, Y., Ishikawa, J., Hoshino, Y., Yazawa, K., Harada, K, and Mikami, Y.: Transvalencin Z, a new antimicrobial compound with salicylic acid residue from *Nocardia transvalensis* IFM 10065. *J. Antibiot*. 59: 366-369, 2006.
- 26) Chiba, K., Hoshino, Y. Ishino, K., Kogure, T., Mikami, Y., Uehara, Y., and Ishikawa, J.: Construction of a pair of practical *Nocardia-Escherichia coli* shuttle vectors. *Jpn. J. Infect. Dis*. 60: 45-47, 2007.
- 27) Ishino, K., Ishikawa, J., Tsuchizaki, N., and Hotta, K.: Usefulness of PCR-RFLP of coagulase gene to discriminate arbekacin-resistant MRSA. *J. Clin. Microbiol*. 45: 607-609, 2007.
- 28) Adachi, H., Kondo, K., Kojima, F., Umezawa, Y., Ishino, K., Hotta K., Nishimura, Y.: Synthesis and inhibitory activity of 8-substituted 2-deoxy- $\beta$ -KDO against CMP-KDO synthetase. *Nat. Prod. Res*. 20: 361-370, 2006.
- 日本薬剤師会雑誌 : 58: 61-64, 2006
- 2) 鈴木和男 : 好中球自己抗体 MPO-ANCA の病原性と血管炎の病態、日本臨床免疫学会誌 29 巻第 2 号 pp94-101, 2006
- 3) 鈴木和男 : 血管炎発症機構における CD69 分子を介する好中球・血小板相互反応、血栓止血誌 17 巻 2 号 223-229、2006
- 4) 猪原登志子、宇野賀津子、田中麻理、山本聡、米本智美、古宮俊幸、田原佐知子、辻井知美、塚本達雄、南方保、小野孝彦、深津敦司、北徹、岸田綱太郎、大川原明子、小林美登里、鈴木和男、武曾恵理 : MPO-ANCA 関連血管炎急性期のサイトカイン動態と大量ガンマグロブリン (IVIg) 療法による変動、Pasken Journal、18:67-78;2007
- 5) 鈴木和男 : 血管炎治療のための人工ガンマグロブリンの開発に関する研究、日本血液代替物学会誌「人工血液」: 14, 55-61, 2006

## II. 学 会 発 表

### 1. 国際学会

- 1) Tanabe K, Takano Y, Uehara M, Niimi M.: Novel mutation in a fungal ABC protein result in insensitive to the efflux pump inhibitor FK506. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 18-23 June, 2006, Kyoto, Japan.
- 2) Niimi K, Maki K, Ikeda F, Holmes AR, Lamping E, Niimi M, Monk BC, Cannon RD: Over-expression of CDR1, CDR2 or MDR1 in *Candida albicans* does not cause significant change in candidin susceptibility. The 16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, 25-29 June, 2006, Paris, France.
- 3) Niimi K, Harding DRK, Lamping E, Holmes AR, Niimi M, Cannon RD, Monk BC: Identification and characterization of a drug efflux pump inhibitor specific to *Candida albicans* ABC transporter Cdr1p2. The 16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, 25-29 June, 2006, Paris, France.
- 4) Murayama SY, Negishi Y, Umeyama T, Kaneko A, Oura T, Niimi M, Ubukata K, Kajiwara S: Construction and functional analysis of fatty acid desaturase gene disruptants in *Candida albicans*. The 16th Congress of the International Society for Human and Animal Mycology, 25-29 June, 2006, Paris, France.
- 5) Nozu, T., Matsumura, M., Nagao, T., Kobayashi, M., Okawara, A., Hasegawa, A., Nakayama, T., Nagai, A, and Suzuki, K.: Function of the primary pulmonary endothelial

### 2. 和文発表

- 1) 梅山 隆、上原至雅「真菌感染症の現況とその治療法」

- cells associated with activated neutrophils. 20th Int. Cong. Biochem. and Mol. Biol, June 18-23, 2006, Kyoto.
- 6) Kobayashi, M., Matumura, M., Nagano, T., Hoshino, A., Okawara, A., Aratani, Y., Minamitani, H., and Suzuki, K.: Glomerular endothelial cell activation in vasculitis Induced by anti-myeloperoxidase antibody and activated neutrophils. 20th Int. Cong. Biochem. and Mol. Biol, June 18-23, 2006, Kyoto.
- 7) Tachikawa, H., Okawara, O., and Suzuki, K.: Contribution of the systemic, splenic, and renal Th2 responses to the developing glomerulonephritis in ANCA-associated crescent-forming glomerulonephritis mice. 20th Int. Cong. Biochem. and Mol. Biol, June 18-23, 2006, Kyoto.
- 8) Tomizawa, K., Suzuki, R., Tanokura, M., and Suzuki, K.: Analysis of MPO-ANCA Binding Site of MPO Molecule Surface Regions. 20th Int. Cong. Biochem. and Mol. Biol, June 18-23, 2006, Kyoto.
- 9) Hoshino, A., Nagao, T., Tokunaka, K., Okawara, A., Ihara, T., Uno, K., Muso, E., Miura, N., Ohno, N., Yasuhara, M., Yamamoto, K., and Suzuki, K.: Myeloperoxidase (MPO) on Activation Neutrophils and anti-MPO Antibody involve the Initiation of Glomerulonephritis and Vasculitis induced by *Candida albicans* Glycoprotein. 20th Int. Cong. Biochem. and Mol. Biol, June 18-23, 2006, Kyoto.
- 10) Aratani, Y., Kura, F., Watanabe, H., Akagawa, H., Takano, Y., Okawara, A., Suzuki, K., Maeda, N., and Koyama, H.: In vivo role of myeloperoxidase for the host defense against fungal infection. 20th Int. Cong. Biochem. and Mol. Biol, June 18-23, 2006, Kyoto.
- 11) Suzuki, K.: Kick-off Meeting on New Therapy in Avian Influenza ,August ,2006, Hanoi, Vietnam.
- 12) Hoshino, A., Yamamoto, K., and Suzuki K.: Activated neutrophils produce IL-17 and IL-23 by MPO-ANCA in *Candida albicans*-derived mannoprotein-induced murine systemic. The International Symposia for Bioimaging. October 28-30, 2006, Kyoto.
- 13) Suzuki, K., Hoshino, A., Nagao, T., Kobayashi, M., Ito-Ihara, T., Ishida-Okawara, A., Uno, K., Muso, E., Nagi-Miura, N., Ohno, N., and Yamamoto, K.: Trace of Antibody to Myeloperoxidase (MPO) with Nanocrystal Quantum Dots-labeled Antibody Recognizing Activating Neutrophils in Glomerulonephritis. The International Symposia for Bioimaging. October 28-30, 2006, Kyoto.
- 14) Itabashi, M., Yumura, W., Ishida Okawara, A., Yamashita, J., Kaneshiro, Y., Suzuki, K., and Nitta, K.: The Cytokine Network in Model Mouse of MPO-ANCA-Associated Glomerulonephritis. 39th annual meeting of American Society of Nephrology, November 14-19, 2006, San Deigo.
- 15) Suzuki, K.: Seminar in Seoul College of Medicine: Bioimaging on In-vivo Imaging of Vasculitis and Thrombus Formation. January 18-19, 2007, Seoul.
- 16) Uno, K., Muso, E., Ihara, T., Komiya, T., Omatsu, Y., Mitsuishi, Y., Inaba, K., and Suzuki, K.: IFN- $\alpha$  production and peripheral plasmacytoid dendritic cell activity in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis and vasculitis. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 17) Suzuki, K.: Needs of Synthetic IVIg in the World. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 18) Suzuki, K.: IV. Development of Therapy with Synthetic IVIg. Summary. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 19) Kobayashi, S., Ito-Ihara, T., Suzuki, K., Fujimoto, S., Nunoi, H., RA Watts, DG Scott, DJ Jayne, Hashimoto, H., and the Japan-UK AVV Study Group. : Incidence of ANCA-associated vasculitis in Japan: a preliminary report from Japan-UK collaboration study. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 20) Uemura, K., Hiasa, S., Ishida-Okawara, A., Ning Liu, Kan Saiga, Ito-Ihara, T., Muso, E., Kawasaki, T., Ono, T., and Suzuki, K.: Involvement of lectin complement pathway in ANCA-associated glomerulonephritis of SCG/Kj mice. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 21) Uno, K., Muso, E., Ihara, T., Komiya, T., Suzuki, K.: IFN- $\alpha$  production and peripheral plasmacytoid dendritic cell activity in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis and vasculitis. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 22) Kawachi, S., Maehara, Y., Yamamoto, K., Oshima, M., and Suzuki, K.: Treatment of FARDS (H5N1 Flu) with IVIg is Effective? Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 23) Muso, E., Ito-Ihara, T., Komiya, T., Uno, K., Suzuki, K.: Clinico-immunopathological research for the effect of Intravenous Immunoglobulin therapy(IVIg) on MPO-ANCA related microscopic polyangiitis(MPA) with rapidly progressive glomerulonephritis(RPGN). Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 24) Ohno, N., Nagi-Miura, N., Ishida-Okawara, A., Takahashi, K., Oharaseki, T., Furutani, M., Aratani, Y., Kameoka, Y., Naoe, S., and Suzuki, K.: Application of synthetic IVIG to

- treat CAWS-vasculitis in mice. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 25) Takahashi, K., Oharaseki, T., N. Miura, N., Ohno, N., I. Okawara, A., Naoe, S., and Suzuki, K.: Inhibitory effect of human immunoglobulin (h-IG) in mice vasculitis model caused by CAWS, *Candida albicans* water soluble fraction. Symposium on Vasculitis. February 6, 2007, Tokyo.
- 26) Muso, E., Uno, K., Ito-Ihara, T., Komiya, T., Kishida, T., and Suzuki, K.: Impaired biodefense in the active phase of MPO-ANCA positive polyangiitis with RPGN; highly suppressed IFN production with abnormal localization of plasmacytoid dendritic cells. The 5th International Meeting on Human Peroxidases, February 20-23, 2007, Akarua, New Zealand.
- 27) Suzuki, K.: Trace of Myeloperoxidase (MPO) in Vasculitis Development Otago Univ., Dunedin, February 20-23, 2007, New Zealand.
- 28) Suzuki, K.: Direct Activation of Glomerular Endothelial Cells by Anti-MPO Antibody. The 5th International Meeting on Human Peroxidases, February 20-23, 2007, Akarua, New Zealand.
- 29) Kameoka, Y., Kasama, T., Suzuki, T., Ito-Ihara, T., Muso, E., and Suzuki, K.: Localization of the leader peptide of myeloperoxidase. The 5th International Meeting on Human Peroxidases, February 20-23, 2007, Akarua,
- 30) Miura, N. N., Shinohara, H., Komai, M., Adachi, Y., Oharaseki, T., Takahashi, K., Okawara, A. I., Suzuki, K., and Ohno, N.: Analysis of coronary arteritis induced by *C. albicans* extracellular mannoprotein in various strains of mice. 1st International Fungal/Plant Cell Wall Meeting, March 10-14, 2007, Anglet, France.
2. 国内学会等
- 1) 新見昌一: 出芽酵母を利用した *C. albicans* ABC 輸送体の遺伝子解析 第27回関東医真菌懇話会 平成18年5月27日、東京
- 2) 梅山 隆、佐野文子、新見昌一、亀井克彦、西村和子、上原至雅: コクシジオイデス症原因菌 *Coccidioides immitis* および *Coccidioides posadasii* の同定および分類: 新しいアプローチによる遺伝子診断用プライマーの開発 第50回日本医真菌学会総会 平成18年10月21-22日、東京
- 3) 中山 浩伸、田辺公一、知花博治、新見昌一: *Candida glabrata* のステロール取り込みに関わる遺伝子群の解析 第50回日本医真菌学会総会 平成18年10月21-22日、東京
- 4) 花岡希、普後 一、新見昌一: カイコガ幼虫を用いた *Candida albicans* 病原性関連プロテインホスファターゼの探索 第50回日本医真菌学会総会 平成18年10月21-22日、東京
- 5) Lamping E, Nakamura K, Ranchod A, Holmes AR, Niimi K, Niimi M and Cannon RD. : Investigating the innate resistance of *Candida krusei* to azole antifungal drugs 第50回日本医真菌学会総会 平成18年10月21-22日、東京
- 6) Niimi K, Harding DRK, Holmes AR, Lamping E, Niimi M, Cannon RD and Monk BC.: Identifying novel aspects of ABC transporter structure and function using surface-active chemosensitizers. 第50回日本医真菌学会総会 平成18年10月21-22日、東京
- 7) 花岡希、普後 一、新見昌一: カイコガ幼虫感染実験モデルを用いた *Candida albicans* 病原性関連プロテインホスファターゼの同定 第3回真菌分子細胞研究会 平成18年11月28 - 29日、千葉
- 8) 梅山 隆、金子亜希、新見昌一、上原至雅 *Candida albicans* 形態チェックポイントキナーゼによる菌糸生育制御機構 第3回真菌分子細胞研究会 平成18年11月28 - 29日、千葉
- 9) Lamping E, Niimi K, Holmes AR, Monk BC, Tanabe K, Niimi M and Cannon RD: Studying drug resistance mechanisms of pathogenic fungi 第3回 真菌分子細胞研究会 平成18年11月28 - 29日、千葉
- 10) 田辺公一: 病原真菌ABCタンパク質と基質の相互作用 第3回 真菌分子細胞研究会 平成18年11月28 - 29日、千葉
- 11) 中山浩伸、田辺公一、竹森大樹、青山俊弘、知花博治、新見昌一: *Candida glabrata* におけるステロールトランスporter *AUS1* の薬剤感受性への関与 第3回 真菌分子細胞研究会 平成18年11月28 - 29日、千葉
- 12) 村山琮明、根岸由美子、梅山 隆、金子亜希、大浦隆宏、新見昌一、生方公子、梶原 将: *Candida albicans* 脂肪酸不飽和化酵素遺伝子 (*CaFADs*) 破壊株のDNAアレイと real-time PCR法による transcriptome 解析 第3回 真菌分子細胞研究会 平成18年11月28 - 29日、千葉
- 13) 新見昌一: 病原真菌ABCトランスporterの阻害剤の探索 第3回 真菌分子細胞研究会 平成18年11月28 - 29日、千葉
- 14) 竹森大樹、Martin Bard、田辺公一、新見昌一、Sung Wu、Wesley Hodgson、青山俊弘、知花博治、中山浩伸 病原性真菌 *Candida glabrata* のステロールトランスporter *CgAUS1* の薬剤感受性への関与 日本分子生物学会フォーラム 平成18年12月6-8日、神戸

生物活性物質部

- 15) 梅山 隆：二形性真菌*Candida albicans*の形態チェックポイントキナーゼによる菌糸生育の制御機構 4ラボセミナーVIII 平成18年12月22日、東京
- 16) 田辺公一、高野幸枝、梅山隆、上原至雅、新見昌一：病原真菌ABCトランスポーターと阻害剤の相互作用 第5回感染症沖縄フォーラム 平成19年2月22-24日、沖縄
- 17) 中山浩伸、田辺公一、竹森大樹、青山俊弘、新見昌一：*Candida glabrata*のステロールトランスポーターAUS1の薬剤感受性への関与 第5回感染症沖縄フォーラム 平成19年2月22-24日、沖縄
- 18) 新見昌一、田辺公一、高野幸枝、梅山隆、上原至雅：病原真菌*C. albicans*のABCトランスポーターCdr1pとFK506の相互作用 第80回日本細菌学会総会 平成19年3月26-28日、大阪
- 19) 中山浩伸、田辺公一、新見昌一、知花博治：病原真菌*Candida glabrata*のステロールトランスポータを介したアゾール耐性機構 第80回日本細菌学会総会 平成19年3月26-28日、大阪
- 20) 村山そう明、川本進、新見昌一、生方公子（会員外共同研究者：根岸由美子、大浦隆宏、梶原 将、山口正視、梅山隆、金子亜希）*Candida albicans*脂肪酸不飽和化酵素遺伝子(CaFADs)破壊株の表現型とトランスクリプトーム解析 第80回日本細菌学会総会 平成19年3月26-28日、大阪
- 21) 深澤秀輔：プロテインキナーゼ阻害剤の探索。第23回Combinatorial Chemistry研究会 平成18年9月26-27日、東京
- 22) 野口耕司、Melvin DePamphilis：DNA複製開始点におけるヒトORC1蛋白質のBAHドメインの関与。日本薬学会第127年会 平成19年3月28-30日、富山
- 23) 永井厚志、近藤光子、野津朋子、鈴木和男：間質性肺炎におけるANCA陽性例のPrevalenceと病態、第103回日本内科学会総会・年次講演会 平成18年4月14-16日、横浜
- 24) 太刀川仁、Mahmoud Ramadan、小玉 誠、大川原明子、三間 渉、伊藤正洋、柏村 健、広野 暁、鈴木和男、相澤義房：冠動脈疾患患者におけるMPO-ANCAの挙動、第103回日本内科学会総会・年次講演会 平成18年4月14-16日、横浜
- 25) 宇野賀津子、松崎智彦、奥野清隆、猪原登志子、武曾恵理、鈴木和男、菅典道、及川佐枝子、加藤琢磨、羽室淳爾、三石瑤子、岸田綱太郎：モノサイトの細胞内レドックス状態の評価指標としてのグルタチオンインデックスの有用性、第6回抗加齢医学会総会、ホテルニューオータニ 平成18年5月19-20日、東京
- 26) 荒谷康昭、倉文明、渡辺治雄、高野幸枝、大川原明子、鈴木和男、小山秀機：クリプトコッカス感染防御におけるミエロペルオキシダーゼの関与、第27回関東医真菌懇話会 平成18年5月27日、東京
- 27) 鈴木和男：1)活性化好中球とMPO-ANCAによる糸球体内皮細胞傷害、第49回日本腎臓学会学術総会 シンポジウム「ANCA関連血管炎の病理と臨床」 平成18年6月14-16日、東京
- 28) 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、塚本達雄、岸田綱太郎、小野孝彦、鈴木和男、深津敦司、北徹、武曾恵理：ANCA関連腎炎におけるIL-12とIL-18の動態、第49回日本腎臓学会学術総会 シンポジウム「ANCA関連血管炎の病理と臨床」 平成18年6月14-16日、東京
- 29) 鈴木和男：好中球抗体による血管内皮細胞傷害、日本生体防御学会、懇談セミナー、平成18年6月17日、横浜
- 30) 鈴木和男：感染症シミュレーション、第6回日英科学技術協力合同委員会に向けた有識者会合 平成18年6月19日、東京
- 31) 猪原登志子、宇野賀津子、古宮俊幸、辻井知美、米本智美、田中麻里、田原佐知子、塚本達雄、岸田綱太郎、小野孝彦、深津敦司、北徹、鈴木和男、武曾恵理：ANCA関連腎炎におけるIL-12, IL-23, IL-18の動態、第71回日本インターフェロン・サイトカイン学会 平成18年7月7-8日、神戸
- 32) 小林美登里、松村実実子、長尾朋和、荒谷康昭、星野昭芳、大川原明子、山本健二、南谷晴之、鈴木和男：血管炎発症に関わるMPO-ANCAは直接糸球体内皮細胞へ作用する、第17回日本生体防御学会学術集会 平成18年7月27-29日、札幌
- 33) 鈴木和男：慢性疾患の診断治療のDDSイメージング、化学工学会第38回秋季大会 平成18年9月16-18日、福岡
- 34) 荒谷康昭、倉文明、渡辺治雄、赤川久義、高野幸枝、大川原明子、鈴木和男、小山秀機：第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 35) 原田敏江、三浦典子、安達禎之、Keiko Ozato、鈴木和男、大野尚仁：CAWS血管炎におけるIRF-8の役割、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 36) 大川原明子、三浦 典子、大原関利章、高橋啓、岡田秀親、大野尚仁、鈴木和男：CAWS培養条件の違いによる好中球活性化への影響、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 37) 三浦典子、安達禎之、大原関利章、高橋啓、大川原明子、鈴木和男、大野尚仁：各種マウス系統を用いたCAWS

- 血管炎発症に関わる遺伝的素因の解析第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 38) 駒井元彦、高野雄介、三浦典子、安達禎之、鈴木和男、大野尚仁：CBA/J, CBA/NマウスにおけるCAWS血管炎の検討第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 39) 宇野賀津子、武曾恵理、猪原登志子、古宮俊幸、鈴木和男、岸田綱太郎：IFN産生能と発症リスク：MPO-ANCA腎炎と種々の疾患のIFN産生能からの考察、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 40) 猪原登志子、武曾恵理、宇野賀津子、大川原明子、山西裕司、田村直人、小林茂人、鈴木和男、橋本博史：ANCA-ELISA測定法の違いに関する研究、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 41) 武曾恵理、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、岩崎由加子、岸田綱太郎、鈴木和男：急速進行性糸球体腎炎を呈するMPO-ANCA陽性MPA患者の末梢血IFN $\alpha$ 産生能障害とplasmacytoid dendritic cell(pDC)発現低下の関与、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 42) 高橋啓、大原関利章、山田仁美、三浦典子、大野尚仁、村山研、野津朋子、松村実美子、大川原明子、鈴木和男、新井孝夫、荒谷康昭：CAWS誘発血管炎モデルにおける合成免疫グロブリン(SyIG)の血管炎抑制作用、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 43) 古谷昌弘、荒谷康昭、亀岡洋祐、大野尚仁、鈴木和男：人工ポリクローナル免疫グロブリンの開発、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 44) 星野昭芳、猪原登志子、宇野賀津子、武曾恵理、山本健二、鈴木和男：抗MPO抗体誘導マウス全身血管炎モデルにおける活性化好中球からのサイトカイン産生、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 45) 亀岡洋祐、笠間毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、橋本雄之、鈴木和男：MPOリーダーペプチドは好中球顆粒に局在する、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 46) 富澤一夫、大川原明子、雑賀寛、田之倉優、鈴木和男：急性進行性糸球体腎炎モデルSCG/KjマウスのMPO-ANCA病因エピトープは治療により減少する、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 47) 鈴木和男：MPOによるインフルエンザ感染防御、第12回MPO研究会 平成18年9月22-23日、大阪
- 48) 鈴木和男：好中球殺菌酵素MPOを抗原とする自己抗体HPO一州C $\bar{A}$ の病因解析と病態、第168回月例薬学セミナー 平成18年9月25日、静岡
- 49) 鈴木和男：極微小のかたちをみるバイオイメーシング、第15回バイオイメーシング学会 平成18年10月31日-11月2日、盛岡
- 50) 星野昭芳、山本健二、鈴木和男：抗MPO自己抗体誘導マウス全身血管炎モデルにおける抗体の挙動を蛍光ナノ粒子標識QD抗MPO抗体でイメーシングする、第15回バイオイメーシング学会 平成18年10月31日-11月2日、盛岡
- 51) 鈴木和男、安田英典：”Simulation of Spreading New Influenza” (新型インフルエンザ流行のシミュレーション)、第15回国際医療協力シンポジウム「Preparedness and responsign for outbreak of emerging influenza」(新型インフルエンザ流行に備えて) 平成18年11月17日、東京
- 52) 安田英典、鈴木和男：大都市近郊のインフルエンザ流行伝播シミュレーション、第3回生物数学の理論とその応用 平成18年12月4-7日、京都
- 53) 大川原明子、三浦典子、大原関利章、高橋啓、岡田秀親、大野尚仁、鈴木和男：「Neutrophil Activation by CAWS in Different Cultured Condition」(培養条件の異なる*C.albicans*より精製したCAWSによる好中球活性化の相違)、第36回日本免疫学会総会・学術集会 平成18年12月11-13日、大阪
- 54) 星野昭芳、大川原明子、山本健二、鈴木和男：「Activated neutrophils produce IL-17 and IL-23 by MPO-ANCA in *Candida albicans*-derived mannoprotein-induced murine systemic」(カンジダ由来マンノプロテイン誘導のマウス全身性血管炎におけるMPO-ANCAによって活性化された好中球がIL-17とIL-23を産生)、第36回日本免疫学会総会・学術集会 平成18年12月11-13日、大阪
- 55) 宇野賀津子、尾松芳樹、猪原登志子、鈴木和男、武曾恵理、岸田綱太郎：「Correlation between the number of plasmacytoid dendritic cells and IFN- $\alpha$  production upon stimulation with Sendai virus in human peripheral blood」(プラズマチド樹状細胞数とヒト末梢血液をセンダイウイルスで刺激した時のIFN- $\alpha$ 産生能の相関関係)、第36回日本免疫学会総会・学術集会 平成18年12月11-13日、大阪
- 56) 三浦典子、安達禎之、大原関利章、高橋啓、大川原明子、鈴木和男：CAWS血管炎の発症と重篤かに関わる遺伝的素因の各種マウス系統を用いた解析、第36回日本免疫学会総会・学術集会 平成18年12月11-13日、大阪
- 57) 武曾恵理、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、尾松芳樹、岸田綱太郎、鈴木和男：「Abnormally impaired IFN $\alpha$  production (IFN $\alpha$ -P) in MPO-ANCA related polyangiitis with RPGN and its modulation by

- intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy」  
(MPO-ANCA関連急性糸球体腎炎患者のIFN $\alpha$ 産生の異常の大量免疫グロブリン療法による修飾)、第36回日本免疫学会総会・学術集会 平成18年12月11-13日、大阪
- 58) 鈴木和男:世界各国のインフルエンザ対策の考え方や対策、「新型インフルエンザ対策」講演会 平成18年12月20日、千葉
- 59) 武會恵理、宇野賀津子、猪原登志子、古宮俊幸、鈴木和男:MPO-ANCA陽性顕微鏡的血管炎に伴う急速進行性糸球体腎炎へのIVIg治療効果発現機序におけるIFN $\alpha$ の関わり 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究、平成18年度研究業績発表会 平成19年1月28日、東京
- 60) 鈴木和男:ナノ技術の多元と諸相『量子ドットを用いた好中球抗体ANCAの作用解析とバイオイメージング』、BiomarkerとDDS 平成19年2月15日、神戸
- 61) 大原関利章、横内 幸、若山 恵、伊原文恵、山田仁美、直江史郎、三浦典子、大野尚仁、大川原明子、鈴木和男、高橋 啓:川崎病類似マウス動脈炎における免疫組織学的検討、96回日本病理学会総会 平成19年3月13-15日、大阪
- 62) 鈴木和男:“Contribution of Myeloperoxidase to the Development of Vasculitis”(血管炎発症にかかわるMyeloperoxidase)、熊本大学医学部平成18年度 拠点形成研究B「バイオリジカル制御による血管病変治療戦略」シンポジウム「メタボロミックスと血管病変」平成19年3月23日、熊本
- 63) 松本優子、五ノ井 透、武田健二郎、矢沢勝清、星野泰隆、石川 淳、三上 襄:*Nocardia*のシデロフォア生産性とその生産に関与する遺伝子、第21回日本放線菌学会大会 平成18年7月13-14日、木更津
- 64) 千葉和宏、石野敬子、星野泰隆、佐藤浩之、石川 淳:*Nocardia-E. coli*シャトルベクターの開発および*Nocardia*における*nfa31340*遺伝子のトブラマイシン耐性への関与、第21回日本放線菌学会大会 平成18年7月13-14日、木更津
- 65) 石川 淳、千葉和宏、栗田晴代、星野泰隆、石野敬子:*Nocardia*における*rpoB2* RNAポリメラーゼ $\beta$ サブユニット遺伝子のリファンピシン耐性への関与、第21回日本放線菌学会大会 平成18年7月13-14日、木更津
- 66) 高橋俊二、豊田 敦、田村朋彦、植木雅志、大利 徹、石川 淳、池田治生、榊 佳之、長田裕之:リベロマイシンA生合成遺伝子クラスターの解析、第21回日本放線菌学会大会 平成18年7月13-14日、木更津
- 67) 服部正平、黒川 顕、伊藤武彦、桑原知己、大島健志朗、藤 英博、森田英利、石川 淳、伊藤喜久治、高見英人、林 哲也:ヒト腸内細菌叢のメタゲノム解析、第1回日本ゲノム微生物学会年会 平成19年3月1-3日、木更津
- 68) 大西康夫、山下敦士、石川 淳、鈴木宏和、原 啓文、池谷美和、池田治生、服部正平、堀之内末治:放線菌*Streptomyces griseus*の全ゲノム解読、日本農芸化学会2007年度大会 平成19年3月24-27日、東京
- 69) 高橋俊二、豊田 敦、田村朋彦、植木雅志、大利 徹、石川 淳、池田治生、榊 佳之、長田裕之:リベロマイシンA生合成遺伝子クラスターの解析、日本農芸化学会2007年度大会 平成19年3月24-27日、東京
- 70) 五ノ井 透、武田健二郎、向井 啓、星野泰隆、矢沢勝清、三上 襄:*Nocardia*属菌60種が生産する鉄キレート分子の多様性の解析、第80回日本細菌学会総会 平成19年3月26-28日、大阪

### Ⅲ. 特 許 出 願

上原至雅、梅山 隆、新見昌一、西村和子、亀井克彦、佐野文子 コクシジオイデス症病原体検出のためのプライマー 平成18年12月 PCT出願