

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究

重点研究報告書

第2分野

生体機能調節等の解明に関する研究

目 次

| 文献No | 課題番号 | | | |
|-----------|-------|---|-------|-----|
| 20000937A | 21008 | 血管壁細胞の抗血栓性機能の制御機構の解明と新規抗血栓薬の開発 | 加藤 久雄 | 1 |
| 938A | 21019 | 組織内脂肪蓄積の予防及びGLUT4の発現増加を目指したインスリン抵抗性治療法の研究 | 江崎 治 | 14 |
| 939A | 21045 | 慢性呼吸器疾患の発症機構の解明と医療への応用 | 斎藤 博久 | 18 |
| 940A | 21052 | 閉経後骨粗鬆症の発症機構の解明とその予防と治療薬に関する研究 | 宮浦 千里 | 25 |
| 942A | 21067 | 細菌感染に関与する病原遺伝子の発現機構の解明とその制御法の開発 | 渡辺 治雄 | 33 |
| 943A | 21073 | 脳循環障害による神経細胞死の発症機序の解析と治療法の開発 | 内村 英幸 | 38 |
| 944A | 21079 | 疾患モデルマウスを用いたβ-ガラクトシドシスの病態解析と治療への応用 | 松田潤一郎 | 46 |
| 945A | 21081 | 精神疾患の分子メカニズムの解明と新しい診断・治療法の開発への応用 | 西川 徹 | 53 |
| 946A | 21086 | 新しい生体防御調節物質の機能と作用の解析 | 鈴木 和男 | 60 |
| 948A | 21089 | 感染症が誘発する自己免疫疾患病態の解明とその医療への応用に関する研究 | 大川原明子 | 68 |
| 949A | 21092 | 生体膜脂質を介する細胞機能調節機構の解明とその医療への応用 | 西島 正弘 | 80 |
| 950A | 21096 | 免疫・内分泌系による神経系の障害機構の解明とその制御 | 田平 武 | 88 |
| 951A | 21102 | 移植免疫寛容とマイクロキメリズムに関する基礎的研究 | 木村 廣光 | 92 |
| 952A | 21104 | G蛋白質共役型受容体の個体レベルでのゲノム機能評価 | 辻本 豪三 | 98 |
| 953A | 21107 | 難治性腎疾患の病態解明と医療への応用に関する研究 | 藤本純一郎 | 111 |
| 954A | 21110 | 食細胞による感染防御機構の解明と医療への応用 | 網脇 祥子 | 118 |
| 955A | 21121 | 抗酸化機能調節に及ぼす運動と栄養の影響に関する研究 | 樋口 満 | 126 |
| 956A | 21130 | 神経変性疾患における神経細胞死の分子機構の解析 | 桃井 隆 | 134 |
| 957A | 21142 | C型肝炎ウイルスに対するインターフェロン(IFN)の治療効果を増強する新薬の開発研究 | 小長谷昌功 | 144 |
| 958A | 21150 | グリア細胞の機能調節による神経疾患治療法の開発 | 高坂 新一 | 149 |
| 959A | 21166 | 新規破骨細胞形成抑制因子(OCIF)とそのリガンドである破骨細胞分化因子(ODF)の生理的役割の解明と医療への応用 | 高橋 直之 | 160 |
| 960A | 21177 | コレステロール代謝・動脈硬化関連遺伝子の発現調節因子の検索 | 松本 明世 | 167 |
| 961A | 21179 | 血圧調節物質・動脈硬化起因物質などに関する分子生物学的、生化学的研究 | 南野 直人 | 178 |
| 964A | 21215 | アトピー性皮膚炎自然発症(NC)マウスを用いた皮膚掻痒症の発症機序の解明と新規治療薬の創製 | 廣田 直美 | 183 |
| 965A | 21224 | ヒト血液細胞情報伝達の解明とオリゴヌクレオチドを用いた治療法の開発 | 湯尾 明 | 193 |
| 966A | 21225 | 癌化とウイルス感染を制御する細胞内情報伝達分子を標的とする薬剤の探索 | 松田 道行 | 200 |

| | | | | | |
|-----------|-------|-----------------------------------|-------|----|-----|
| 20000969A | 21228 | 細胞内シグナル伝達の解明による創薬シーズの探索 | 上原 至雅 | …… | 204 |
| 968A | 21234 | スフィンゴ脂質の情報伝達の研究と抗血栓症薬開発 | 望月 直樹 | …… | 208 |
| 969A | 21279 | 中枢神経系におけるATP受容体の機能の解析と医療への応用 | 井上 和秀 | …… | 213 |
| 941A | 22055 | 宿主の防御機能動態と感染機構の解明と医療への応用 | 高津 聖志 | …… | 221 |
| 949A | 22088 | ビタミンE欠乏性脊髄小脳失調症の病態解明と治療法の確立に関する研究 | 水澤 英洋 | …… | 228 |
| 962A | 22183 | 炎症・アレルギー性疾患の発症機構の解明と医療への応用 | 清水 孝雄 | …… | 233 |
| 963A | 22194 | コレステロール代謝を標的とした抗動脈硬化薬開発のための基盤研究 | 新井 洋由 | …… | 237 |

食細胞による感染防御機構の解明と医療への応用

所属 国立小児医療研究センター・感染症研究部
研究者 綱脇 祥子

分担研究者

- (1) 明治製菓(株)薬品総合研究所 奥富 隆文
(2) 帝京大学医学部 安部 茂

要旨

好中球の生成する活性酸素が、その抗 *Aspergillus* 活性にとって極めて重要であること、逆に、*Aspergillus* は、病原因子グリオトキシン (GT) を用いて好中球の活性酸素生成酵素 (NADPH oxidase) を阻害することにより、その攻撃から逃れ、侵襲性を発揮することが明になった。阻害機序として、NADPH oxidase 活性化の最初のステップである p47 のリン酸化阻害が引き金になることが示された。

1. 研究目的

食細胞が生成する活性酸素類 (O_2^- , H_2O_2 等) は、感染防御の重要な担い手である。食細胞機能の低下した患者の増加は、重篤な真菌感染症が多発する原因となっており、有効な化学療法剤の開発が切望されている。特に、先天的に活性酸素生成能を欠く慢性肉芽腫症 (CGD) 患者は、重篤な感染症を繰り返し、*Aspergillus* 症が問題となっている。本研究では、その病原因子として注目されているグリオトキシン (GT) が、活性酸素生成系に与える影響を解析し、発症病理にアプローチする。それと共に、抗真菌剤等の化学療法剤が同生成系に及ぼす影響を検討し、食細胞機能増強活性を持つ化学療法剤の開発を目指す。この点に関しては、CGD マウスを用いた肺 *Aspergillus* 感染症モデルを作製し、その病態に基づいた実験的予防・治療法を提示する。

2. 研究方法

(1) 好中球の調整

ヒト好中球は、末梢血を比重遠心法にかけて分離し、PBSG に懸濁した。マウス好中球は、8 % カゼインを腹腔に注射し、6-8 時間後に浸潤した細胞を比重遠心法を用いて分離した。GT 処理は、37°C x 10 分間行い、PBSG 洗浄後、実験に供した。

(2) NADPH oxidase 活性

NADPH oxidase (O_2^- 生成) 活性は、cytochrome *c* (cyt. *c*) 還元法を用いて定量した。細胞レベルでの O_2^- 生成活性は、30 μ M cyt. *c* を含む 37°C PBSG 中、PMA で刺激して測定した。細胞膜の NADPH oxidase 活性は、1 mM $MgCl_2$ 、0.1 mM EGTA、30 μ M cyt. *c*、0.2 mM NADPH を含む 20 mM HEPES (pH 7.4) 中で測定した。最大初速時に、200 U/ml の SOD を添加して正味の cyt. *c* 還元量を求め、 O_2^- 生成活性とした。

(3) サイトゾル因子の細胞膜への移行

GT 処理および未処理のヒト好中球を、1.2 mM $MgCl_2$ および 2 mM NaN_3 を含む PBSG 中で PMA 刺激 (37°C x 7 分) した。氷冷 PBSG で洗浄後、10 μ M leupeptin および 1 mM PMSF を含む緩衝液に懸濁し、超音波破碎した。500 g x 5 分間遠心した上清を 100,000 g x 40 分間遠心して膜画分を得た。細胞膜の O_2^- 生成活性は cyt. *c* 法、サイトゾル因子の移行は、イムノブロット法で解析した。

(4) サイトゾル因子のリン酸化

リン酸不含緩衝液中で、ヒト好中球を ^{32}P ラベル (1 mCi, 25°C x 90 分) した。GT 処理後、PMA

で刺激 (37°C x 5 分) し、phosphatase 阻害剤存在下で NP-40 処理 (4°C x 30 分) を行い、遠心 (20,000 g x 5 分) 後、上清をサイトゾル画分とした。次に、抗サイトゾル因子抗体を用いて、免疫沈降を行った。免疫沈降されたサイトゾル因子は、SDS-PAGE 後 PVDF 膜に転写し、bio-image analyzer で ^{32}P の取り込みを解析した。

(5) サイトゾル因子の細胞骨格系への移行

GT 処理および未処理のヒト好中球を PMA 刺激 (37°C x 7 分) した後、氷冷 PBSG で洗浄した。Triton X-100 処理後、蔗糖密度勾配 (400 μl) にかけて遠心し、上清 (100 μl) を非細胞骨格 (Sol: soluble) 画分、沈殿を細胞骨格 (Sk1: skeleton) 画分とした。サイトゾル因子の同定は、SDS-PAGE 後 PVDF 膜に転写し、イムノプロット法で行った。

(6) 真菌発育量

Aspergillus fumigatus は、ヒト臨床分離株 TIMM1776 を使用した。96 穴平底プレートに *Aspergillus* の孢子浮遊液を加え、5% CO_2 存在下で 37°C x 6 時間培養して発芽を確認した後、GT および好中球を加えた。更に、16 時間培養後、alarmar blue-menadione 法 ($\text{OD}_{550-620 \text{ nm}}$) で定量した。*Candida albicans* は、臨床分離株 TIMM1768 を同様に培養した後、クリスタル紫染色法 ($\text{OD}_{590 \text{ nm}}$) により求めた。

(7) CGD マウス肺 *Aspergillus* 感染症モデルの作製

肺 *Aspergillus* 感染症を好中球減少マウスと CGD マウスで作製比較した。前者は、ICR マウスにあらかじめシクロホスファミドを投与し好中球減少状態を誘導した。これらのマウスを麻酔し、*Aspergillus* の孢子を $2 \times 10^5 \text{ cells}/0.05 \text{ ml}$ 気管内接種した。治療実験として、翌日から、Fungizone を様々な投与量で、静脈内に 1 日 1 回 4 日間投与し、体重の変化を測定しつつ、観察を 14 日間続けた。

3. 研究成果

(1) CGD マウス好中球の抗 *Aspergillus* 活性

E/T ratio を上げると、正常好中球は *Aspergillus* の生育を抑制した。しかし、CGD マウス好中球は、100% 殺菌活性を示さなかった (Fig. 1, 右下)。これに反し、抗 *Candida* 活性は、正常好中球との間に大きな違いは認められなかった (Fig. 1, 右上)。真菌の生育は鉄要求性であり、鉄キレート剤ラクトフェリンを添加すると抗 *Candida* 活性は増強されたが、抗 *Aspergillus* 活性に対しては効果は認められなかった。この結果は、好中球の生成する活性酸素が、その抗 *Aspergillus* 活性にとって如何に重要であることを示している。

(2) GT による好中球 O_2^- 生成 (NADPH oxidase) 阻害機序

GT は、毒性の強い epipolythiodioxopiperazine 環を持つことが特徴で、S を 2 個持つ disulfide (S-S) 型である。GT の阻害機序として 2 つの可能性が考えられたが、昨年度、①GT が酸化還元サイクル反応を介してラジカルを生成し、二次的に NADPH oxidase を阻害するのではなく、②タンパク質中の vicinal SH 基と直接反応して阻害活性を示すことを報告した。本年度は、NADPH oxidase の活性化機構に対する GT の影響を解析した。

(a) サイトゾル因子の cytochrome b558 への移行阻害

好中球を PMA 刺激すると、サイトゾル因子 (p67, p47, p40) が細胞膜の cytochrome b558 上で集合体を形成して NADPH oxidase は活性化され、 O_2^- を生成する。PMA 刺激した未処理好中球から調整した細胞膜は、高い O_2^- 生成活性を示し、サイトゾル因子の移行が認められた (Fig. 2)。しかし、好中球を GT 処理すると、 O_2^- 生成活性と共にサイトゾル因子の移行も用量依存的に阻害され、両者はきれいに相関した。この結果は、GT による O_2^- 生成阻害が、サイトゾル因子の細胞膜への移行阻害に起因することを示している。SH 基がメチル化された dimethyl GT は、細胞および膜レベルでの O_2^- 生成活性、更に、サイトゾル因子の細胞膜への移行も阻害しなかった。この結果は、GT の disulfide 基がその阻害活性にとって重要であることを示している。

(b) サイトゾル因子 p47 のリン酸化阻害

p47 のリン酸化は、NADPH oxidase 活性化に於けるキーステップである。未刺激時、p47 は、自身の src homology (SH3) と proline-rich 領域間で分子内結合を形成することにより、不活性型を保っている。細菌（あるいは PMA）を認知すると、proline-rich 領域がリン酸化されてこの分子内結合が切れ、p67 および p22 と新たに分子間結合を形成して活性化が進行すると考えられている。実際、³²P を load した好中球を PMA 刺激すると、他のサイトゾル因子に比べ p47 は強くリン酸化された。しかし、GT 処理した好中球では阻害を受けた (Fig. 3)。GT は、単独で p47 のリン酸化を促す傾向があり、この値を差し引いたネット値で評価すると、約 73 % 阻害されていた。

(c) サイトゾル因子 p47 の細胞骨格系への取り込み阻害

NADPH oxidase と細胞骨格系は極めて密接な関係にあり、すべての O₂⁻ 生成活性は細胞骨格画分に回収される。好中球を Triton X-100 処理後、細胞骨格 (skl) と非細胞骨格 (sol) に分画すると、p67 は専ら細胞骨格に局在し、p47 は 100% 非細胞骨格に局在していた (Fig. 4, 左上)。しかし、好中球を PMA 刺激すると、p47 はリン酸化されて細胞骨格へ取り込まれた (Fig. 4, 右上)。GT は、この PMA 刺激に伴う p47 の細胞骨格系への取り込みを阻害した (Fig. 4, 右下)。

(3) GT による好中球の抗 *Aspergillus* 活性阻害

Aspergillus の *in vitro* 定量法を用いて、好中球の抗 *Aspergillus* 活性に対する GT の影響を検討した。GT は、nM レベルの低濃度でもその活性を阻害し、*Aspergillus* 胞子は発芽して菌糸状になった (Fig. 5)。

(4) CGD マウス肺 *Aspergillus* 感染症モデルの作製

正常マウスをあらかじめシクロホスファミド処置して好中球減少症にした致死性肺 *Aspergillus* 症に対して、アンフォテリシン B 製剤の Fungizone は僅かに延命効果を示すのみで、長期生存個体は得られなかった。それに対して、CGD マウスは、シクロホスファミド処理をしない状態でも、*Aspergillus* を気管内接種すると致死性感染を示した。このマウスでは、*Aspergillus* を 2 x 10⁵ CFU/kg 接種すると、10 日以内に全例死亡することから、この条件で Fungizone の治療効果を調べた。0.75 mg/kg の Fungizone 投与により、長期生存マウスが得られ、CGD マウスでは、Fungizone が有効性を発揮しやすいことが分かった (Fig. 6)。

4. 考察

Aspergillus 症は、CGD 患者における最も重篤な感染症であり、死因のトップである。*Aspergillus* を含めて、CGD 患者の病巣から検出される病原菌の多くは、H₂O₂ を産生せず、カタラーゼ活性を持つ細菌群である。その理由として、細菌由来の H₂O₂ が、好中球食胞内での殺菌に利用されると考えられている。食細胞には、酸素依存（活性酸素）と非依存（殺菌蛋白質群）の殺菌能が備わっている。CGD マウス好中球は、活性酸素生成能を欠いているが、酸素非依存殺菌系が、抗 *Aspergillus* 活性の一部を担うのではと考えていたが、ゼロに近いことが初めて明らかになった。これに反し、H₂O₂ 産生菌である *Candida* に対する抗 *Candida* 活性は、正常好中球に比べ若干弱い程度であった。

NADPH oxidase の構成因子は、タンパク質分子間の相互作用を制御するモチーフ：SH3 とその結合相手である proline-rich 領域に富んでいる。そして、これらのモチーフを介した会合様式が分子生物学的手法を用いて解析され、好中球に於ける活性酸素生成機構の大略は明らかにされた。しかし、その制御機構、特に、病原因子との係わりに注目した研究はなされていなかった。そこで、*Aspergillus* の病原因子である GT の NADPH oxidase に対する影響を解析した。

GT は、NADPH oxidase の活性化段階を阻害し、一旦活性化された酵素の触媒活性には影響しなかった。恒常的な活性酸素生成は生体に対して毒性があり、通常、NADPH oxidase の構成因子は、細胞膜とサイトゾルに分配されて不活性型である。しかし、病原体（あるいは PMA）を認識すると、直ちにサイトゾル因子が細胞膜の cytochrome b558 上で集合体を形成して活性化され、O₂⁻ を生成する。つまり、サイトゾル因子 p47 は、リン酸化後、p67 と会合して細胞骨格へ取り込まれ、その

力を利用して cytochrome b558 上へ移行すると考えられている。GT は、これら一連のステップを阻害した。この結果は、最初のステップである p47 のリン酸化阻害が、引き金になっていることを示唆している。最後に、GT は、nM レベルの極微量で好中球の抗 *Aspergillus* 活性を阻害した。前述した CGD マウス好中球の抗 *Aspergillus* 活性がゼロに近いことを考えると、これらの結果は、好中球の生成する活性酸素がその抗 *Aspergillus* 活性にとって極めて重要であること、逆に、*Aspergillus* が、病原因子 GT を用いて防御側である好中球の NADPH oxidase を阻害することにより、その攻撃から逃れ、侵襲性に寄与していることを示している。つまり、独特な epipolythiodioxopiperazine 構造を有する GT は、その分子内に S-S 架橋を持ち、NADPH oxidase 構成因子の vicinal SH 基と反応してこれを酸化し、不活化する。逆に、好中球は、酸素を一電子還元して O_2^- を生成し、病原体排除に用いる。この様に、酸化還元反応を武器とする病原体（グリオトキシン）と宿主（活性酸素）間の攻防が明らかにされた。

Aspergillus に対する CGD マウス好中球の抗菌活性は非常に弱く、ヒト CGD での本菌に対する易感染性と対応する結果を得た。実際、CGD マウスでは、特別な免疫抑制処置をしなくとも、 2×10^5 CFU と少量の *Aspergillus* 接種で致死感染に陥った。しかしながら、シクロホスファミド投与したマウスと異なり、CGD マウスでの感染は、Fungizone 投与により延命効果が得られた。この結果から、CGD マウスの個体レベルでは、僅かではあるが、宿主の活性酸素生成系以外の残された防御能がこの治療効果に関与することが推定される。今後、CGD マウスの肺 *Aspergillus* 感染を免疫増強物質が予防・治療的に阻止しうるか、Fungizone 等の抗真菌剤との併用効果を含めて検討し、CGD 患者に適用できるような *Aspergillus* 肺炎の予防・治療法を開発して行く。

5. 結論

(1) CGD マウス好中球を用いて解析した結果、好中球の生成する活性酸素が、その抗 *Aspergillus* 活性にとって極めて重要であることが判明した。逆に、*Aspergillus* は、病原因子 GT を用いて好中球の NADPH oxidase を阻害することによりその攻撃から逃れ、侵襲性を発揮することが明らかになった。

(2) GT は、NADPH oxidase 活性化の最初のステップである p47 のリン酸化を阻害した。そして、これが引き金となって、後続する一連のステップ (p47 の細胞骨格系への取り込み → cytochrome b558 上での集合体の形成 → O_2^- 生成) を阻害した。

(3) CGD マウス肺 *Aspergillus* 感染症実験モデルを作製した。この系を用いて、現在、本感染症に対する第一選択薬として用いられるアンフォテリシン B 製剤 (Fungizone) が延命効果を発揮する条件を得た。

6. 研究発表

- 1) Yoshida, L.S., Abe, S., & Tsunawaki, S. Fungous gliotoxin targets the onset of superoxide-generating NADPH oxidase of human neutrophils. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 268, 716-723 (2000).
- 2) Tsunawaki, S. & Yoshikawa, K. Relationships of p40^{phox} with p67^{phox} in the activation and expression of the human respiratory burst NADPH oxidase. *J. Biochem.* 268, 716-723 (2000).
- 3) Tamura, M., Kai, T., Tsunawaki, S., Lambeth, J.D. & Kameda, K. Direct interaction of actin with p47^{phox} of neutrophil NADPH oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 276, 1186-1190 (2000).
- 4) Kobayashi, T., Zinchuk, V.S., Gracia, del Saz E., Jiang, F., Yamazaki, Y., Kataoka, S., Okada, T., Tsunawaki, S. & Seguchi, H. Suppressive effect of rebamipide, an antiulcer agent, against activation of human neutrophils exposed to formyl-methionyl-leucyl-

- phenylalanine. *Histol. Histopathol.* 15, 1067-1076 (2000).
- 5) Kobayashi, T., Tsunawaki, S. & Seguchi, H. Evaluation of the process for superoxide production by NADPH oxidase in human neutrophils: evidence for cytoplasmic origin of superoxide. *Redox Report* 6, (in press).
 - 6) 吉田ルシア幸子, 綱脇祥子. FAD 欠損を導く好中球 NADPH oxidase 系, gp91^{phox}, の変異. *磁気共鳴と医学* 11, 13-16 (2000).
 - 7) Abe, S., Ochi, H., Takahashi, Y., Ishijima, S., Osumi, M. & Yamaguchi, H. Characteristic biological effects of itraconazole on L929 fibroblasts and thier cell membrane. *J. Infect. Chemother.* 6, 35-40 (2000).
 - 8) Abe, S., Okutomi, T., Tansho, S., Ishibashi, H., Wakabayashi, H., Teraguchi, S., Hayasawa, H. & Yamaguchi, H. Augmentation by lactoferrin of host defense against *Candida* infection of mice. In "Lactoferrin". pp195-201 Elsevier Sciene B.V. Tokyo (2000).
 - 9) Makimura, K., Hanazawa, R., Nishiyama, Y., Abe, S., Uchida, K., Kawamura, Y., Ezaki, T. & Yamaguchi, T. Fungal flora on board Mir-space station, identification by morphological features and ribosomal DNA sequences. *Microbiol.Immunol.* 45, (in press).
 - 10) Inagaki, N., Komatsu, Y., Sasaki, H., Kiyohara, H., Yamada, H., Ishibashi, H., Tansho, S., Yamaguchi, H. & Abe, S. Acidic polysaccharides from rhizomes of *Atractylodes lancea* DC. as protective principle in *Candida*-infected mice. *Planta Med.* (in press).
 - 11) 三ツ矢正安, 和田佳代子, 石橋弘子, 丹生茂, 安部 茂, 山口英世. 抗真菌剤ラノコナゾールのアルツス現象並びに TNF 産生とその作用に対する抑制効果. *日本医真菌学雑誌* 41, 97-102 (2000).
 - 12) 安部 茂, 石橋弘子, 丹生茂, 小松靖弘, 山口英世. 各種漢方補剤の経口投与による *Candida* 感染マウスの延命効果. *日本医真菌学雑誌* 41, 115-119 (2000).
 - 13) 井上 仁, 岩崎博道, 上田孝典, 安部 茂, 山口英世. ヒトにおける抗真菌剤イトラコナゾールの cytokine modulation. *Biotherapy* 14, 507-509 (2000).
 - 14) 安部 茂, 山口英世. 真菌感染に対する生体防御能. *日本医真菌学雑誌* 41 77-81 (2000).
 - 15) 石橋弘子, 池田達夫, 丹生茂, 斧康雄, 山崎正利, 佐藤晃, 山岡桂子, 山口英世, 安部 茂. 日和見感染マウスモデルにおける担子菌標品 AHCC の感染予防効果. *YAKUGAKU ZASSHI* 120, 715-719 (2000).
 - 16) 茂木 秀人, 安部 茂, 丹生 茂, 鈴木大介, 山口英世, 星野恵津夫. マクロファージの *Candida* 発育阻止能におよぼす Lansoprazole の抑制効果. *感染症学雑誌* 75, 137-143 (2001).
 - 17) 諸藤慎一郎, 安部 茂, 丹生 茂, 斧 康雄, 山口英世, 冲永功太. 白血球の抗真菌活性に対するサイトカインの増強能の試験管内測定法. *感染症学雑誌* 75, (in press)

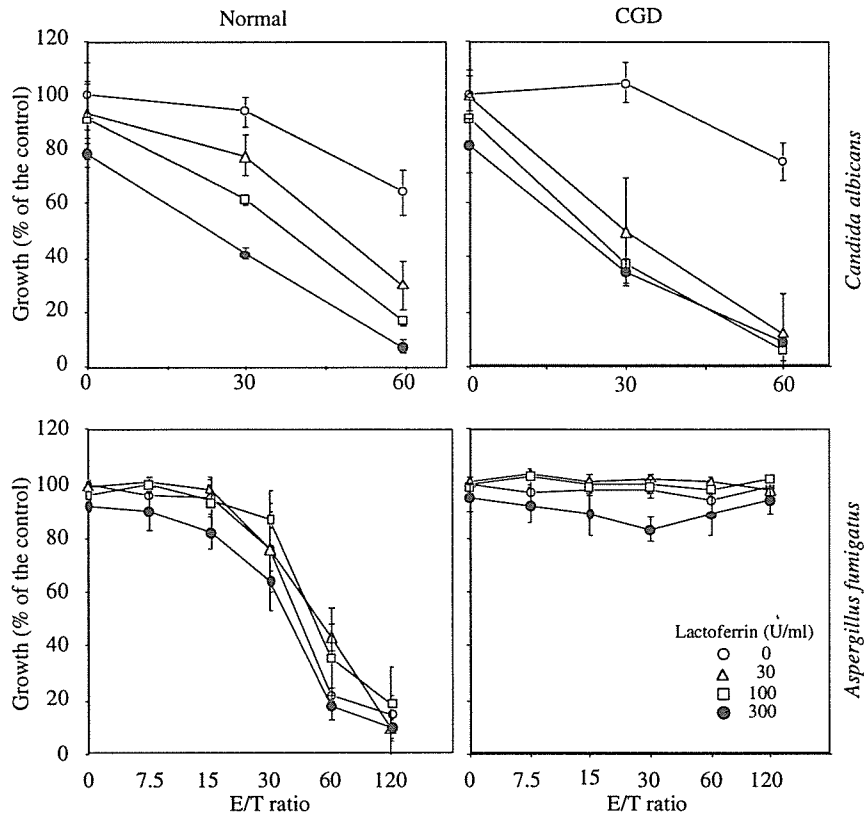


Fig. 1 Effect of lactoferrin on anti-*Candida* and -*Aspergillus* activities of neutrophils

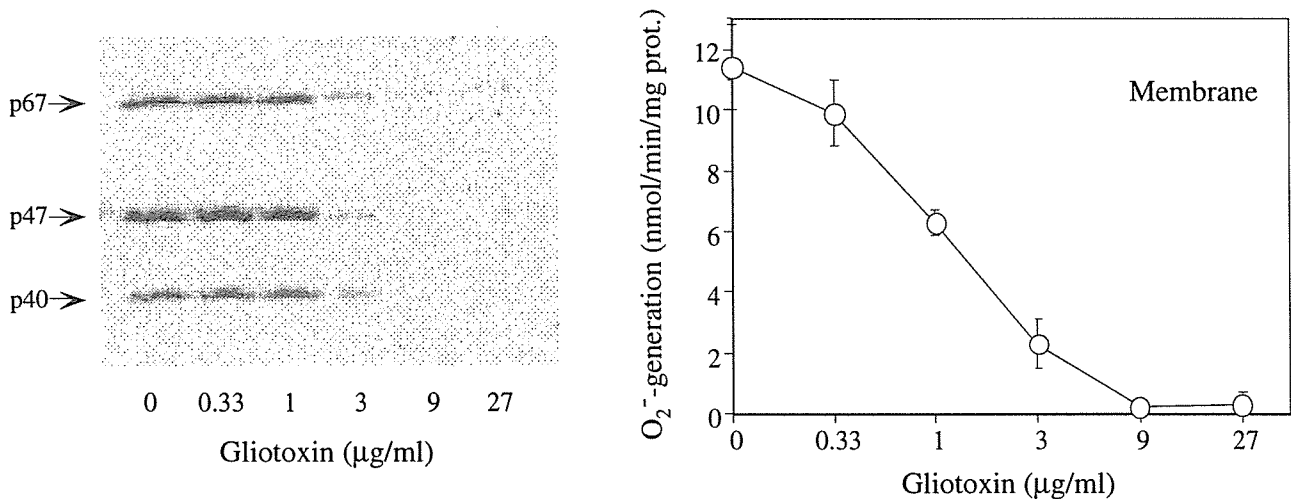


Fig. 2 Inhibition of O_2^- -generating activity and translocation of cytosolic *phox*-proteins to the membrane with gliotoxin

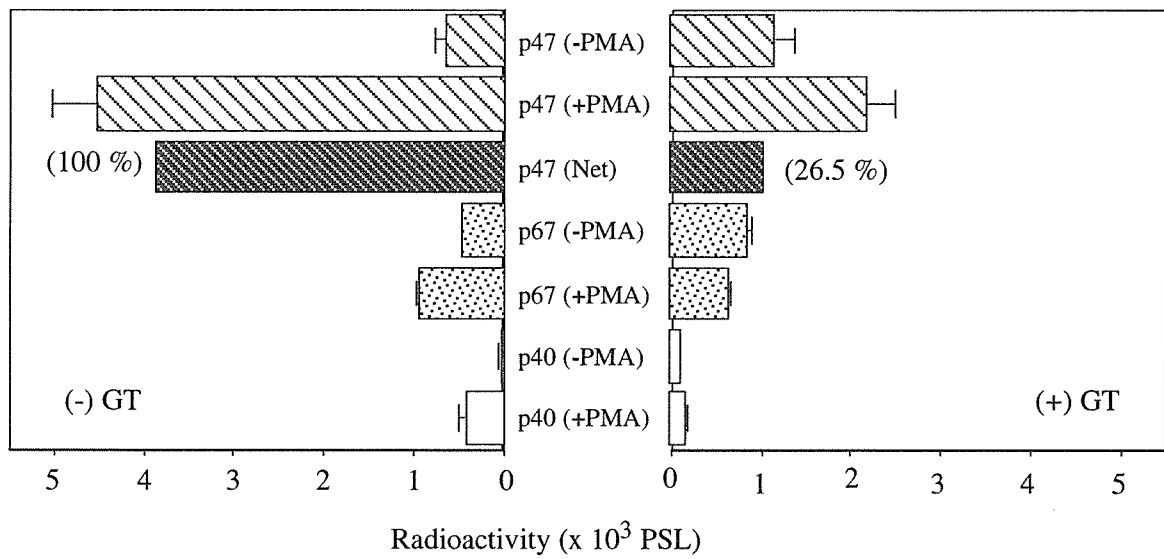


Fig. 3 Effect of gliotoxin on the PMA-induced phosphorylation of cytosolic *phox*-proteins

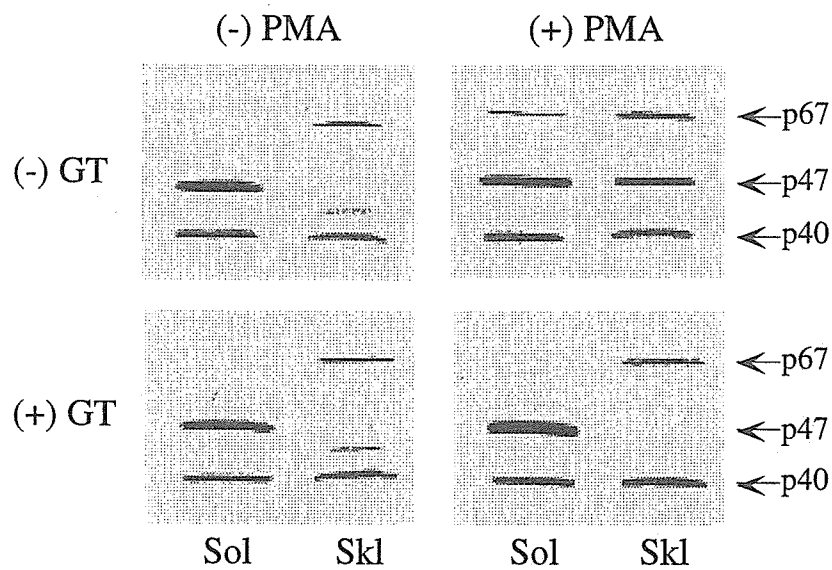


Fig. 4 Gliotoxin inhibits the translocation of p47^{phox} to the cytoskeletal fraction

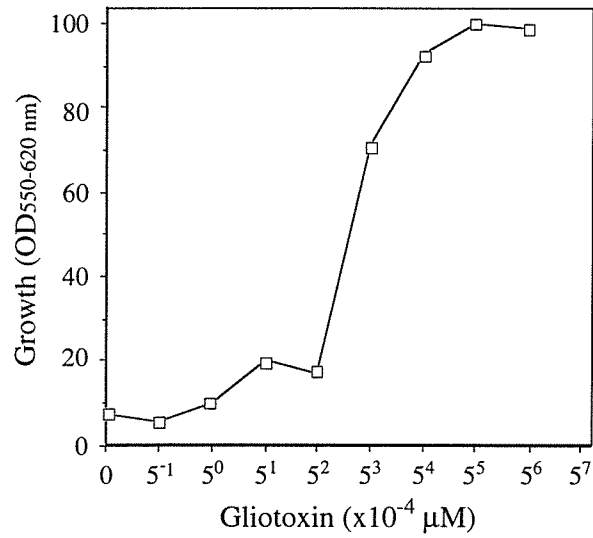


Fig. 5 Inhibition of *Aspergillus*-killing activity of neutrophils with gliotoxin

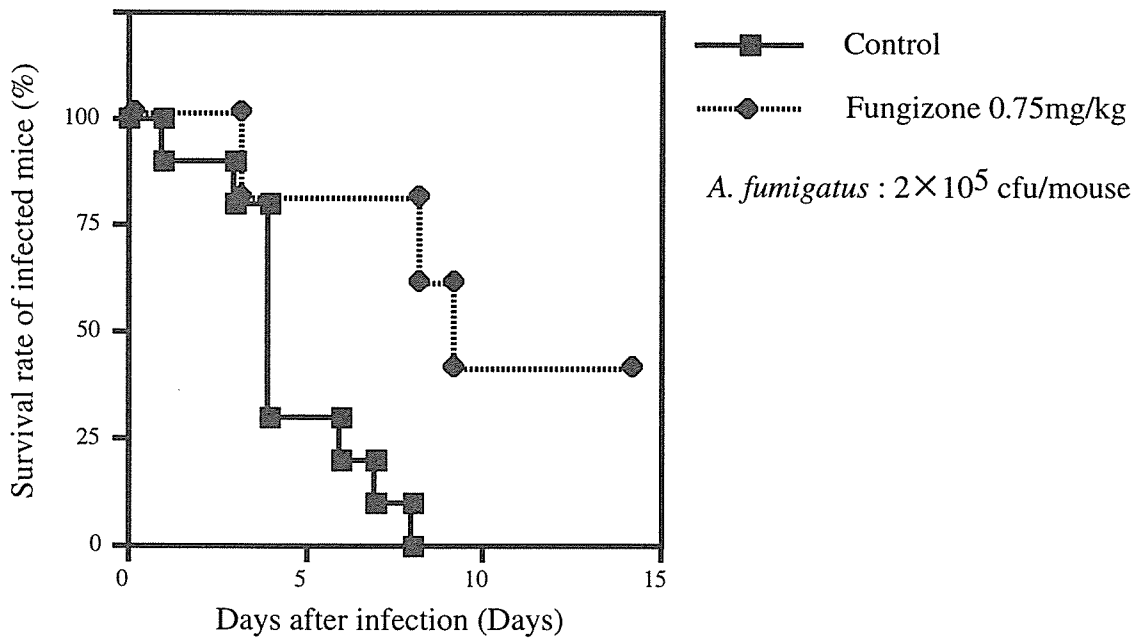


Fig. 6 Therapeutic activity of Fungizone for CGD mice infected intratracheally with *Aspergillus fumigatus*

平成12年度

創薬等ヒューマンサイエンス研究
重点研究報告書

第2分野

生体機能調節等の解明に関する研究

平成13年11月30日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社