



図6 A1-IIIの活性中心

Tyr246 が触媒反応の主要な残基として機能しており、His192 は基質の配置に重要な役割を果たしていることが明らかになった。特に、ループの接近により、ループ上にある Tyr68 が Tyr246 に接近し、強い、しかし、Low-barrier な、水素結合を作ることが反応進行の重要なステップになっているつまり、Tyr68 が Tyr246 の-OH のプロトンを離れやすくし、Tyr246 が糖のHを引っ張り易くすると考えられる。また、アルギン酸リアーゼⅢの反応機構に関して、従来論議されていたリアーゼ反応における His の関与を明確に否定し、Tyr 関与の正確なβ-脱離反応機構を確定した。現在、多くのリアーゼの構造・機能相関解析が進んでいるが、いずれも本研究者らの説を追認する形になっている。このように、酵素の活性発現には、酵素分子の揺らぎを伴う多くの部分が必須的に関与しており、酵素の大幅な分子手術にはかなりの困難が予想された。従って、抗原性除去には、現在進めている抗原性寄与アミノ酸数個の組み合わせによる同時多重変異が現実的な手段と考えられた。また、酵素の修飾法としては、PEG 以外に多糖プルランなどの高分子多糖の使用も可能であり、これを単独あるいは併用することによってA1-IIIの抗原性除去できるものと考えている。タンパク質の抗原性は、基本的には抗原性エプトープをPEGなどでマスクすれば抑制できる筈である。しかし、アルギン酸リアーゼの場合は、それが困難である。これは、酵素に結合したPEGが血流中で分解除去される、或いはPEG分子が固定されず酵素表層上で揺らぐため、抗原性部

位を十分に、常に被うことが出来ないことが予想される。ここにPEG修飾の限界があるかもしれない。

バイオフィルムの生理的意義に関する研究も進めた。バイオフィルムの形成には感染菌の運動が関わっており、それはポリリン酸キナーゼ(PK)によって生合成されるポリリン酸によって制御されている。つまり、PKの遺伝子を破壊すると、緑膿菌はべん毛の形成が不可能になり、バイオフィルムからの遊離と転移が出来ず、バイオフィルム内で死滅することになる。従って、感染菌の転移を防止する手段としてPKの阻害剤が有効であると考えられる。そのため、緑膿菌 *Pseudomonas aeruginosa* 及び土壌分離細菌 *Arthrobacter* sp. KM株よりPK遺伝子をクローニングし、それを大腸菌で発現させることによって、PKを大量に取得し、結晶化した。PKのX線結晶構造解析により、触媒中心構造を決定し、PKの強力な1分子的阻害剤の分子設計を開始した。

緑膿菌はバイオフィルムを破壊して転移するため、バイオフィルムを破壊するアルギン酸リアーゼも生合成する。従って、PK阻害剤と同様に、アルギン酸リアーゼ阻害剤は、感染菌の転移を阻害する有力な医薬となり得る。そこで、アルギン酸リアーゼ阻害剤の分子設計も始めている。既に、緑膿菌のアルギン酸リアーゼ遺伝子をクローニングし、その結晶構造の解析を進めている。

バイオフィルム性細菌感染症は、環境の悪化や高齢化社会の到来によって依然として増加傾向にあり、その治療法の確立は急務である。また、国外においては白人特有の遺伝子である嚢胞性繊維症に併発した緑膿菌感染は致死的であり、本研究は大きな社会的貢献につながるものである。現在、数種の抗生物質を用いた治療法が経験的に行われているが、長期、大量投与を基本としており、体力のない患者には大きな負担であり、また、耐性菌の出現を許しているため、その治療はますます困難になることが予想される。酵素アルギン酸リアーゼを用いる方法は、極めて独創的な手段であるが、抗原性の壁を破るに至っていない。しかし、アルギン酸リアーゼを用いるバイオフィルム感染症治療法は国外でも注目されており、ぜひとも実用化すべきである。

E. 結論

アルギン酸リアーゼ A1-III 分子種の無抗原化には、抗原性エピトープ部位に含まれる抗原性寄与度の高いアミノ酸の多重変異、或いは、多糖などを用いた化学修飾法を更に検討する必要がある。先端的バイオテクノロジーを駆使して抗原性除去を行う方法は、微生物酵素を医療に応用するための基礎的データを蓄積・提供するものであり、未来バイオテクノロジーとしても極めて重要である。このような研究と平行して、ポリリン酸キナーゼ阻害剤の分子設計、並びに基本的に抗原性を示さない細菌アルギン酸リアーゼのスクリーニングも進めている。この場合は、恐らく化学修飾のみで安全性が確保されるため極めて現実的な手段になると考えている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hirokazu Nankai, Wataru Hashimoto, Hikaru Miki, Shigeyuki Kawai, and Kousaku Murata: Microbial system for polysaccharide depolymerization: Enzymatic route for xanthan depolymerization by *Bacillus* sp. Strain GL1. *Appl. Environ. Microbiol.*, 65(6), 2520-2526 (1999).
2. Wataru Hashimoto, Hirokazu Nankai, Nobuyuki Sato, Shigeyuki Kawai, and Kousaku Murata: Characterization of α -L-rhamnosidase of *Bacillus* sp. GL1 responsible for the complete depolymerization of gellan. *Arch. Biochem. Biophys.*, 368(1), 56-60 (1999).
3. Wataru Hashimoto, Eiko Kobayashi, Hirokazu Nankai, Nobuyuki Sato, Toyofumi Miya, Shigeyuki Kawai, and Kousaku Murata: Unsaturated glucuronyl hydrolase of *Bacillus* sp. GL1: Novel enzyme prerequisite for metabolism of unsaturated oligosaccharides produced by polysaccharide lyases. *Arch. Biochem. Biophys.*, 368(2), 367-374 (1999).
4. Wataru Hashimoto, Keiko Momma, Hikaru Miki, Yumiko Mishima, Eiko Kobayashi, Osamu Miyake, Shigeyuki Kawai, Hirokazu Nankai, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Enzymatic and genetic bases on assimilation, depolymerization, and transport of heteropolysaccharides in bacteria. *J. Biosci. Bioeng.*, 87(2), 123-136 (1999).
5. Keiko Momma, Wataru Hashimoto, Osamu Miyake, Hye-Jin Yoon, Shigeyuki Kawai, Yumiko Mishima, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Special cell surface structure, and novel macromolecule transport/depolymerization system of *Sphingomonas* sp A1. *J. Indust. Microbiol. Biotechnol.*, 23(4/5), 425-435 (1999).
6. 橋本 渉, 村田幸作: 細菌における多糖の取り込みと資化. *Bull. Res. Inst. Food Sci., Kyoto Univ.*, 62, 22-23(1999).
7. 門間敬子, 橋本 渉, 村田幸作: 細菌細胞表層への体腔提示と体腔への高分子ターゲティング機構. 文部省科学研究費補助金特定領域研究(1)「バイオターゲットのための生体分子デザイン」(領域番号 296)、平成10年度 研究成果報告書、284-289(1999).
8. 橋本 渉, 門間敬子, 南海浩一, 村田幸作: 「体腔形成細菌: 高分子物質の巧妙な食べ方」。人間環境学(帝塚山学園人間環境科学研究所), 8:169-176(1999).
9. Keiko Momma, Masako Okamoto, Yumiko Mishima, Shigetaro Mori, Wataru Hashimoto, and Kousaku Murata: A novel bacterial ATP-binding cassette transporter system that allows uptake of macromolecules. *J. Bacteriol.*, 182(14): 3998-4004 (2000).
10. Hye-Jin Yoon, Wataru Hashimoto, Yoshio Katsuya, Yoshihiro Mezaki, Kousaku Murata, and Bunzo Mikami: Crystallization and preliminary X-ray

- crystallographic analysis of alginate lyase A1- II from *Sphingomonas* species A1. *Biochim. Biophys. Acta*, 1476: 382-385 (2000)
11. Wataru Hashimoto, Osamu Miyake, Keiko Momma, Shigeyuki Kawai, and Kousaku Murata: Molecular identification of oligoalginate lyase of *Sphingomonas* sp. strain A1 as one of the enzymes required for complete depolymerization of alginate. *J. Bacteriol.*, 182(16): 4572-4577 (2000).
 12. Hye-Jin Yoon, Wataru Hashimoto, Osamu Miyake, Masako Okamoto, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Overexpression in *Escherichia coli*, purification, and characterization of *Sphingomonas* sp. A1 alginate lyases. *Protein Expression Purif.*, 19: 84-90 (2000).
 13. 村田幸作:「細菌の体腔依存型新規高分子物質取り込み装置の高次構造」。長瀬科学技術振興財団研究報告書 12: 139-148 (2000).
 14. Wataru Hashimoto, Keiko Momma, Hye-Jin Yoon, Yumiko Mishima, Osamu Miyake, Shigeyuki Kawai, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Special apparatus for assimilation, transport, and depolymerization of alginate in *Sphingomonas* sp. A1. *Proceedings for the First International Symposium on Environmental Biotechnology*, July 9-13, Kyoto, 2000.
 15. 橋本 渉、村田幸作:「高分子を鵜呑みにする細菌-体腔依存高分子取り込みABC トランスポーターの構造と機能」。*Bull. Res. Inst. Food Sci. Kyoto Univ.*, 63: 64-65 (2000).
 16. Hye-Jin Yoon, Wataru Hashimoto, Osamu Miyake, Kousaku Murata, and Bunzo Mikami: Crystal structure of alginate lyase A1-III complexed with trisaccharide product at 2.0 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 307: 9-16 (2001).
 17. Hye-Jin Yoon, Yong-Jin Choi, Osamu Miyake, Wataru Hashimoto, Kousaku Murata, and Bunzo Mikami: Effect of His192 mutation on the activity of alginate lyase A1- III from *Sphingomonas* species A1. *J. Microbiol. Biotechnol.*, 11(1): 118-123 (2001).
 18. Yumiko Mishima, Keiko Momma, Wataru Hashimoto, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Crystallization and preliminary X-ray analysis of AlgS, a bacterial ATP-binding cassette (ABC) protein specific to macromolecule import. *Acta Cryst.*, D57: 884-885 (2001).
 19. Wataru Hashimoto, Hikaru Miki, Noriaki Tsuchiya, Hirokazu Nankai, and Kousaku Murata: Polysaccharide lyase: Molecular cloning, sequencing, and overexpression of the xanthan lyase gene of *Bacillus* sp. strain GL1. *Appl. Environ. Microbiol.*, 67(2): 713-720 (2001).
 20. Kousaku Murata: "Super-channel" in bacteria: Macromolecule import and depolymerization system of *Sphingomonas* sp. A1 with special cell surface. Report on Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas. *Bio-molecular Design for Biotargeting*, 296: 337-341 (2001).
 21. Wataru Hashimoto, Keiko Momma, Yumiko Mishima, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Super-channel in bacteria: Function and structure of a macromolecule import system mediated by a pit-dependent ABC transporter. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 65(9): 1949-1956 (2001).
 22. Yumiko Mishima, Keiko Momma, Wataru Hashimoto, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Super-channel in bacteria: Function and structure of the macromolecule import system mediated by a pit-dependent ABC transporter. *FEMS Microbiol. Lett.*, 204: 215-221 (2001).
 23. 村田幸作, 橋本 渉, 門間敬子: 細菌細胞表面における体腔の高次空間構造と高分子

輸送機構。文部省科学研究費補助金特定領域研究(A)(1), バイオターゲットのための生体分子デザイン, 平成12年度研究成果報告書, 304-309(2001).

24. Hiroyuki Sakakibara, Takashi Tamura, Takehiko Suzuki, Tomohiro Hisano, and Kousaku Murata: Preparation and properties of alginate lyase modified with polyethylene glycol. J. Pharmaceu. Sci., (in press) (2002)
2. 学会発表
1. 橋本 渉, 佐藤信行, 村田幸作: 多糖リアーゼ (ゲランリアーゼ) : 細菌多糖ゲランの分解に関わる酵素とそのリアーゼの特異な遺伝子構造, 平成11年度日本農芸化学会大会, 平成11年3月31日~4月3日 (名城大学)
 2. 橋本 渉, 三木 照, 村田幸作: 多糖リアーゼ (キサントランリアーゼ) : ゲラン分解菌 (*Bacillus* sp. GL1株) が生産するキサントランリアーゼ, 平成11年度日本農芸化学会大会, 平成11年3月31日~4月3日 (名城大学)
 3. 橋本 渉, 門間敬子, 岡本雅子, 久野智弘, 山下哲男, 村田幸作: 体腔を有する新微生物の特性: 体腔形成に関わる遺伝子の構造解析と高分子取り込み機構, 平成11年度日本農芸化学会大会, 平成11年3月31日~4月3日 (名城大学)
 4. 門間敬子, 三島由美子, 河井重幸, 橋本 渉, 村田幸作: *Sphingomonas* sp. A1の細胞表層構造と新規高分子取り込み機構 (ABCトランスポーター), 平成11年度日本農芸化学会関西支部例会, 平成11年5月8日(京都府立大学)
 5. 南海浩一, 三木 照, 河井重幸, 橋本 渉, 村田幸作: キサントラン分解に関わる *Bacillus* sp. GL1の α -D-マンノシダーゼの特異構造と遺伝子, 平成11年度日本農芸化学会関西支部例会, 平成11年5月8日(京都府立大学)
 6. 門間敬子, 森 茂太郎, 三島由美子, 橋本 渉, 村田幸作: *Sphingomonas* sp. A1細胞表層における体腔形成と高分子アルギン酸取り込みABCトランスポーターの構造と機能, 平成11年度日本農芸化学会中部支部・関西支部合同大会, 平成11年10月1日~2日(岐阜大学)
 7. 橋本 渉, 三宅 統, 門間敬子, 河井重幸, 村田幸作: *Sphingomonas* sp. A1の高分子資化: アルギン酸低分子化に関わる新規酵素 (不飽和オリゴアルギン酸リアーゼ) の諸性質, 平成11年度日本農芸化学会中部支部・関西支部合同大会, 平成11年10月1日~2日(岐阜大学)
 8. 南海浩一, 三木 照, 橋本 渉, 村田幸作: *Bacillus* sp. GL1の高分子資化: 代謝菌の系統学的解析とキサントラン代謝経路の全酵素と遺伝子, 平成11年度日本農芸化学会中部支部・関西支部合同大会, 平成11年10月1日~2日(岐阜大学)
 9. 門間敬子, 三島由美子, 森 茂太郎, 橋本 渉, 村田幸作: *Sphingomonas* sp. A1の特異な細胞表層構造と高分子を取り込む新規なABCトランスポーター, 平成11年度日本生化学会大会, 平成11年10月6日~9日(横浜アリーナ)
 10. 南海浩一, 三木 照, 橋本 渉, 村田幸作: *Bacillus* sp. GL1のヘテロ多糖資化: キサントラン分解経路と完全分解に必須である α -D-マンノシダーゼ, 平成12年度日本農芸化学会大会, 平成12年3月31日~4月2日 (東京ビックサイト)
 11. 橋本 渉, 三木 照, 南海浩一, 村田幸作: *Bacillus* sp. GL1のヘテロ多糖資化: キサントラン資化細菌の系統学的解析とキサントラン側鎖に作用するキサントランリアーゼ, 平成12年度日本農芸化学会大会, 平成12年3月31日~4月2日 (東京ビックサイト)
 12. 三島由美子, 門間敬子, 橋本 渉, 村田幸作: *Sphingomonas* sp. A1の高分子資化: 新規高分子取り込み機構 (ABCトランスポーター) におけるAlgH (ATPase) の機能解析, 平成12年度日本農芸化学会大会, 平成12年3月31日~4月2日 (東京ビックサイト)
 13. 三宅 統, 門間敬子, 河井重幸, 橋本 渉, 村田幸作: *Sphingomonas* sp. A1の高分子資化: オリゴアルギン酸を分解する新規酵素 (オリゴアルギン酸リアーゼ) の性質と遺伝子構造, 平成12年度日本農芸化学会大会, 平成12年3月31日~4月2日 (東京ビックサイト)
 14. 橋本 渉, 尹 恵珍, 三上文三, 村田幸作: スフィンゴモナス属細菌におけるアルギン酸リアーゼの生合成とX線結晶構造,

- 平成12年度日本農芸化学会関西支部例会、平成12年5月9日(京都府立大学)
15. 門間敬子、橋本 渉、岡本雅子、村田幸作：細胞表層に体腔を有する細菌の特性と新規高分子取り込み機構、平成12年度日本農芸化学会関西支部例会、平成12年5月9日(京都府立大学)
 16. 三島由美子、門間敬子、橋本 渉、三上文三、村田幸作：細菌『超チャネル』全体構造の決定に向けて：高分子物質結合タンパク質とエンジンタンパク質の機能及び予備的X線結晶構造、平成12年度日本農芸化学会関西支部例会、平成12年5月9日(京都府立大学)
 17. Wataru Hashimoto, Keiko Momma, Hye-Jin Yoon, Yumiko Mishima, Osamu Miyake, Shigeyuki Kawai, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata : Special apparatus for assimilation, transport, and depolymerization of alginate in *Sphingomonas* sp. A1、2000. Fifth International Symposium on Environmental Biotechnology, July 9-13, Kyoto International Conference Hall, Kyoto
 18. 橋本 渉、南海浩一、三上文三、村田幸作：細菌多糖リアーゼにおける遺伝情報の多重性、平成12年度日本農芸化学会関西支部大会、平成12年10月6日～7日(奈良先端科学技術大学院大学)
 19. 門間敬子、三島由美子、橋本 渉、三上文三、村田幸作：*Sphingomonas* sp. A1の高分子取り込みABCトランスポーター：基質結合タンパク質AlgQ1、AlgQ2の構造と機能、平成12年度日本農芸化学会関西支部大会、平成12年10月6日～7日(奈良先端科学技術大学院大学)
 20. 門間敬子、三島由美子、橋本 渉、三上文三、村田幸作：細菌「超チャネル」の構造と機能：高分子結合タンパク質のX線結晶構造解析、平成13年度日本農芸化学会大会、平成13年3月26日(立命館大学)
 21. 三島由美子、門間敬子、橋本 渉、村田幸作：細菌「超チャネル」における高分子結合タンパク質の機能解析、平成13年度日本農芸化学会大会、平成13年3月26日(立命館大学)
 22. 門間敬子、三島由美子、橋本 渉、三上文三、村田幸作：細菌「超チャネル」の構造と機能：カルシウム含有高分子結合タンパク質のX線結晶構造解析、平成13年度日本農芸化学会関西支部例会 第419回、平成13年6月2日(立命館大学)
 23. Hye-Jin Yoon, Se Won Suh, Wataru Hashimoto, Osamu Miyake, Kousaku Murata, and Bunzo Mikami : The crystal structure of alginate lyase A1-III and its complex with trisaccharide product, American Crystallographic Association 2001 Annual Meeting、平成13年6月23日(カリフォルニア)
 24. 三島由美子、門間敬子、橋本 渉、三上文三、村田幸作：細菌高分子結合タンパク質の機能・構造解析、平成13年度日本農芸化学会関西・西日本・中四国支部合同大会、平成13年10月13日(岡山大学)
 25. 橋本 渉、三島由美子、三上文三、村田幸作：スフィンゴモナス属細菌の細胞表層構造と天然高分子物質の分解、文部科学省科学研究費補助金基盤研究(C)企画調査「スフィンゴモナス属細菌を用いる環境浄化システム構築基盤」シンポジウム、平成13年11月24日(京大会館)
 26. 村田幸作：X線結晶構造解析による細菌の高分子物質取り込み装置の構造と機能、第27回日本応用酵素協会研究発表会〔(財)日本応用酵素協会〕、平成13年11月26日(東洋ホテル、大阪市)
 27. 南海浩一、橋本 渉、村田幸作：*Bacillus* sp. GL1によるキサントンの分解-分解経路・酵素・遺伝子、日本油化学会食品健康科学部会主催、食品健康科学シンポジウム2001、平成13年12月15日(帝塚山女子短期大学)
 28. 村田幸作：微生物のテーブルマナー、第28回化学と生物シンポジウム(日本農芸化学会主催)「生命科学の最先端-分子から細胞まで」、平成14年3月23日(東北学院大学)
 29. 橋本 渉、三島由美子、三上文三、村田幸作：細菌「超チャネル」の構造と機能-体腔依存高分子物質取り込みABCトランスポーター 平成14年度日本農芸化学会大会「生体超チャネル」シンポジウム、平成14年3月27日(東北学院大学)
 30. 南海浩一、橋本 渉、村田幸作：*Bacillus* sp. GL1 α -マンノシダーゼの諸性質、遺伝子、及びキサントンの分解との関連、

平成14年度日本農芸化学会大会、平成14年3月27日（東北学院大学）

31. 橋本 渉、三上文三、村田幸作：多糖リアーゼの構造・機能相関：キサンタンリアーゼのプロセッシングと結晶化、平成14年度日本農芸化学会大会、平成14年3月27日（東北学院大学）
32. 鈴木佐知子、尹 惠珍、勝矢良雄、橋本 渉、三上文三、村田幸作：多糖リアーゼの構造・機能相関：アルギン酸リアーゼA1-IのX線結晶構造解析、平成14年度日本農芸化学会大会、平成14年3月27日（東北学院大学）
33. 三島由美子、門間敬子、橋本 渉、三上文三、村田幸作：細菌*Sphingomonas* sp. A1の高分子結合タンパク質のX線結晶構造解析、平成14年度日本農芸化学会大会、平成14年3月27日（東北学院大学）

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許出願

1. 特願平 8-307250『PEG 修飾アルギン酸リアーゼ及びその用途』（出願人：田辺製薬株式会社 グンゼ株式会社）
2. 特願平 5-113149『アルギン酸リアーゼ発現遺伝子及びアルギン酸リアーゼの製造法』（出願人：大塚化学株式会社 グンゼ株式会社）
3. 国際特許 PCT/JP93/00227『嚢胞性線維症の治療薬』（出願人：大塚化学株式会社 グンゼ株式会社）
4. 特願平 4-348465『アルギン酸リアーゼ』（出願人：大塚化学株式会社 グンゼ株式会社）
5. 特願平 3-164899『細菌によるアルギン酸分解法』（出願人：大塚化学株式会社）

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Koga M, Yuki N, Hirata K	Antecedent symptoms in Guillain-Barré syndrome: An important indicator for clinical and serological subgroups.	Acta Neurol Scand			in press
Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, Hosoda M, Yamada N, Ishizuka S, Yanai M, Numazaki Y, Sasaki H	Bafilomycin A1 inhibits rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells: effects on endosomal pH and ICAM-1 production.	Am J Physiol			in press
Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Nakayama K, Kamanaka M, Ida S, Sekizawa K, Sasaki H	Acid exposure stimulates the adherence of <i>S. pneumoniae</i> to cultured human airway epithelial cells: effects on PAF receptor expression.	Am J Respir Cell Mol Biol			in press
Eishi Y, Suga M, Ishige I, Kobayashi D, Yamada T, Takizawa T, Koike M, Takemura T, Kudoh S, Costabel U, Guzman J, Rizzato G, Gambacorta M, du Bois R, Nicholson AG, Sharma Om P, Ando M.	Sarcoidosis and propionibacteria: an international study by quantitative PCR of propionibacterial DNA in biopsy samples of sarcoid lymph nodes.	Ann Int Med			in press
Kobayashi D, Eishi Y, Ohkusa T, Ishige I, Cho Y, Minami J, Yamada T, Takizawa T, Koike M	Quantitative analysis of <i>Helicobacter pylori</i> infection in biopsy samples from gastric mucosa.	Ann Int Med			in press
Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Suzuki T, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi Shintaro, Takahashi H, Kamijo M, Hirata K	Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside.	Ann Neurol			in press
Takahashi K, Matsuda M, Ohashi K, Taniguchi K, Nakagomi O, Okutani K, Abe Y, Mori S, Sato N, Shigeta S	Analysis of anti-rotavirus activity of extract from <i>Stevia rebaudiana</i> .	Antiviral Res			in press
Iwasaki T, Muraki R, Kasahara T, Sato Y, Sata T, Kurata T	Pathway of viral spread in herpes zoster: distribution of the protein encoded by the open reading frame 63 of varicella-zoster virus in biopsy specimens.	Arch Virol	17	suppl	in press
Kim BS, Palma JP, Inoue A, Koh C-S	Pathogenetic immunity in Theiler's virus-induced demyelinating disease: a viral model for multiple sclerosis.	Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis			in press
Yamaya M, Hosoda M, Ishizuka S, Monma M, Matsui T, Suzuki T, Sekizawa K, Sasaki H	Relation between exhaled carbon monoxide levels and clinical severity of asthma.	Clin Exp Allergy			in press
Yamaya M, Hosoda M, Suzuki T, Yamada N, Sasaki H	Human airway epithelial cell culture. <i>Methods in Molecular Biology</i> .	Humana Press			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yamaya M, Yanai M, Ohru T, Arai H, Sasaki H	Progress in Geriatrics: Interventions to prevent pneumonia among older adults.	J Am Geriatr Soc			in press
Fukuda K, Takahashi K, Iwata Y, Mori N, Gonda K, Horimoto T, Sawada T, Tashiro M, Yamaguchi K, Niwa S, Shigeta S	Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors.	J Clin Microbiol			in press
Ando Y, Iwasaki T, Terao K, Nishimura H, Tamura S	Conjunctivitis following accidental exposure to influenza B virus/Shangdong/07/97.	J Infect			in press
Fukuda K, Takahashi K, Iwata Y, Mori N, Gonda K, Horimoto T, Sawada T, Tashiro M, Yamaguchi K, Niwa S, Shigeta S	Immunological and PCR analyses for Borna disease virus in psychiatric patients and blood donors in Japan.	J Infect Dis	39		in press
Sekiguchi Y, Ichikawa M, Inoue A, Itoh M, Koh C-S	Brain derived gangliosides suppress the chronic relapsing-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis in NOD mice induced with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide.	J Neuroimmunol			in press
Koga M, Ang CW, Yuki N, Jacobs BC, van der Meché FGA, Herbrink P, Hirata K, van Doorn PA	Comparative study on preceding Campylobacter jejuni infection in Guillain-Barré syndrome between Japan and The Netherlands.	J Neurol Neurosurg Psychiatry			in press
Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N	Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry			in press
Inaba Y, Ichikawa M, Inoue A, Itoh M, Kyogashima M, Sekiguchi Y, Nakamura S, Komiyama A, Koh C-S	Plasma thrombin-antithrombin III complex associated with the severity of experimental autoimmune encephalomyelitis.	J Neurol Sci			in press
Kato A, Ohnishi Y, Kohase M, Saito S, Tashiro M, Nagai Y	The smallest Y2 of Sendai virus C proteins is fully capable of both counteracting the anti-viral action of interferons and inhibiting viral RNA synthesis.	J Virol	76		in press
Kobayashi T, Kamitani W, Zhang G, Watanabe M, Tomonaga K, Ikuta K	Borna disease virus nucleoprotein requires both nuclear localization and export activities for viral nucleocytoplasmic shuttling.	J Virol			in press
Reickert T, Sugaya N, Fedson D, William G, Simonen L, Tashiro M	The experience in Japan of influenza vaccination of school children.	New Engl J Med			in press
Hagiwara Y, Iwasaki T, Asanuma H, Sato Y, Sata T, Aizawa C, Kurata T, Tamura S	Effects of intranasal administration of cholera toxin (or Escherichia coli heat-labile enterotoxin) B subunits supplemented with a trace amount of the holotoxin on the brain.	Vaccine			in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hagiwara Y, Tsuji T, Iwasaki T, Kadowaki S, Asanuma H, Chen Z, Komase K, Suzuki Y, Aizawa C, Kurata T, Tamura S	Effectiveness and safety of mutant Eshcerichia coli heat-labile enterotoxin (LT H44A) as an adjuvant for nasal influenza vaccine.	Vaccine			in press
Nagata N, Iwasaki T, Ami Y, Harashima A, Hatano I, Suzuki Y, Yoshii K, Yoshii T, Nomoto A, Kurata T	Comparison of neuropathogenicity of poliovirus type 3 in transgenic mice bearing the poliovirus receptor gene and cynomolgus monkeys.	Vaccine			in press
Umino Y, Tashiro M	Inhibition of rubella virus growth by Fungizone	Vaccine			in press
Watanabe M, Lee B J, Kamitani W., Kobayashi T, Tomonaga K, Ikuta K	Neurological disease and viral dynamics in the brains of neonatally Borna disease virus-infected gerbils.	Virology			in press
Suzuki T, Yamaya M, Kamanaka M, Jia Y-X, Nakayama K, Hosoda M, Yamada N, Nishimura H, Sikizawa K, Sasaki H	Type 2 rhinovirus infection of cultured human tracheal epithelial cells: role of LDL receptor.	Am J Physiol	280	L409-L420	2001
Nohara C, Akiba H, Nakajima A, Inoue A, Koh C-S, Ohshima H, Yagita H, Mizuno Y, Okumura K	Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis with anti-OX40 ligand monoclonal antibody: A critical role for OX40 ligand in migration, but not development, of pathogenic T cells.	J Immunol	166	2108-2115	2001
Susuki K, Yuki N, Hirata K	Features of sensory ataxic neuropathy associated with anti-GD1b IgM antibody.	J Neuroimmunol	112	181-187	2001
Odaka M, Yuki N, Hirata K	Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	70	50-55	2001
Yuki N, Odaka M, Hirata K	Acute Ophthalmoparesis (without Ataxia) Associated with Anti-GQ1b IgG Antibody: Clinical Features.	Ophthalmology	108	196-200	2001
Yuki N, Koga M, Hirata K	Is Campylobacter lipopolysaccharide bearing a GD3 epitope essential for the pathogenesis of Guillain-Barré syndrome?	Acta Neurol Scand	102	132-134	2000
Odaka M, Yuki N	Bickerstaff's brainstem encephalitis: diagnostic criteria and immunopathogenesis.	Adv Clin Neurosci	10	207-221	2000
Yuki N	Immunopathogenesis of neurological disorders subsequent to Campylobacter jejuni enteritis.	Adv Clin Neurosci	10	155-172	2000
Koga M, Yuki N	Pharyngeal-cervical-brachial Guillain-Barré syndrome.	Adv Clin Neurosci	10	173-186	2000
Ohkusa T, Fujiki K, Takashimizu I, Kumagai J, Tanizawa T, Eishi Y	Endoscopic and histological comparison of nonulcer dyspepsia with and without Helicobacter pylori infection evaluated by the modified Sydney system.	Am J Gastroenterol	95	2195-2199	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yamada N, Yamaya M, Okinaga S, Nakayama K, Sekizawa K, Shibahara S, Sasaki H	Microsatellite polymorphism in the heme oxygenase-1 gene promoter is associated with susceptibility to emphysema.	Am J Hum Genet	66	187-195	2000
Suzuki T, Yamaya M, Sekizawa K, Yamada N, Nakayama K, Ishizuka S, Kamanaka M, Morimoto T, Numazaki Y, Sasaki H	Effects of dexamethasone on rhinovirus infection in cultured human tracheal epithelial cells.	Am J Physiol	278	L560-L571	2000
Yamamoto T, Yuki N	No cytomegalovirus DNA in sera from patients with anti-MAG/SGPG antibody-associated neuropathy: reply.	Ann Neurol	47	274-275	2000
Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K, van der Meché FGA	Clinical features and response to treatment in Guillain-Barré syndrome associated with antibodies to GM1b Ganglioside.	Ann Neurol	47	314-321	2000
Ogawara K, Kuwabara S, Mori M, Hattori T, Koga M, Yuki N	Axonal Guillain-Barré syndrome: relation to anti-ganglioside antibodies and Campylobacter jejuni infection in Japan.	Ann Neurol	48	624-631	2000
Kimura K, Mori S, Tomita K, Ohno K, Takahashi K, Shigeta S, Terada M	Antiviral activity of NMSO3 against respiratory syncytial virus infection in vitro and in vivo.	Antiviral Res	47	41-51	2000
Yoda K, Sata T, Kurata T, Aramaki H	Oropharyngotonsillitis associated with non-primary Epstein-Barr virus infection.	Arch Otolaryngol Head Neck Surg	126	185-193	2000
Okada H, Kobune F, Sato T.A, Kohama T, Takeuchi Y, Abe T, Takayama N, Tshuchiya T, Tashiro M	Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients.	Arch Virol	145	905-920	2000
Mimura M, Tanaka N, Kimijima Y, Eishi Y, Amagasa T, Okada N	Melanotic neuroectodermal tumor of infancy -immunohistochemical and ultrastructural study-.	Asian J Oral Maxillofac Surg	12	217-224	2000
HJ Yoon, Hashimoto W, Katsuya Y, Mezaki Y, Murata K, Mikami B	Crystallization and preliminary X-ray crystallographic analysis of alginate lyase A1-II from Sphingomonas species A1.	Biochim Biophys Acta	1476	382-385	2000
Kosuge H, Tanaka-Taya K, Miyoshi H, Amo K, Harada R, Ebihara T, Kawahara Y, Yamanishi K, Nishikawa T	Epidemiological study of human herpesvirus-6 and human herpesvirus-7 in pityriasis rosea.	British Journal of Dermatology	143	795-798	2000
Yuki N	Current cases in which epitope mimicry is considered as a component cause of autoimmune disease: Guillain-Barré syndrome.	Cell Mol Life Sci	57	527-533	2000
Amano H, Yamamoto H, Senba M, Oishi K, Suzuki S, Fukushima K, Mukaida N, Matsushima K, Eguchi K, Nagatake T	Impairment of Endotoxin - Induced Macrophage Inflammatory Protein 2 Gene Expression in Alveolar Macrophages in Streptozotocin - Induced Diabete in Mice.	Infection and Immunity	68 (5)	2925-2929	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Kato C, Sato K, Wakabayashi A, Eishi Y	The effects of allopurinol on immune function in normal BALB/c and SCID mice.	Int J Immunopharmacol	22	547-556	2000
Hashimoto W, Miyake O, Momma K, Kawai S, Murata K	Molecular identification of oligoalginate lyase of <i>Sphingomonas</i> sp. strain A1 as one of the enzymes required for complete depolymerization of alginate.	J Bacteriol	182	4572-4577	2000
Momma K, Okamoto M, Mishima Y, Mori S, Hashimoto W, Murata K	A novel bacterial ATP-binding cassette (ABC) transporter system that allows uptake of macromolecules.	J Bacteriol	182	3998-4004	2000
Watanabe H, Masaki H, Asoh N, Watanabe K, Oishi K, Kobayashi S, Sato A, Nagatake T	Molecular Analysis of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> as a Causative Agent of Bronchopulmonary Infection: Relation to Colonization in the Upper Respiratory Tract.	J Clin Microbio	38 (10)	3867-3869	2000
Yamamoto A, Nakayama M, Tashiro M, Ogawa T, Kurane I	Hydroapatite-coated nylon beads as a new reagent to develop a particle agglutination assay for detecting Japanese encephalitis virus-specific antibodies.	J Clin Virol	19	195-204	2000
Nishimura H, Itamura S, Iwasaki T, Kurata T, Tashiro M	Characterization of human influenza A (H5N1) virus infection in mice: neuro-, pneumo- and adipotropic infection.	J Gen Virol	81	2503-2510	2000
Oishi K, Hayano M, Yoshimine Hi, Tugume SB, Kebba A, Mugerwa R, Mugenyi P, Kumatori A, Matsushima K, Nagatake T	Expression of Chemokine Receptors on CD4+ T Cells in Peripheral Blood from HIV-Infected Individuals in Uganda.	J Interferon and Cytokine Res	20	597-602	2000
K. Tanaka-Taya, T. Kondo, N. Nakagawa, R. Inagi, H. Miyoshi, T. Sunagawa, S. Okada, K. Yamanishi	Reactivation of human herpesvirus 6 by infection of human herpesvirus 7.	J Med Virol	60	284-289	2000
Itoh T, Mikami B, Maru I, Ohta Y, Hashimoto W, Murata K	Crystal structure of N-acyl-D-glucosamine 2-epimerase from porcine kidney at 2.0 Å resolution.	J Mol Biol	303	733-744	2000
Ichikawa M, Koh C-S, Inoue A, Tsuyusaki J, Yamazaki M, Inaba Y, Sekiguchi Y, Itoh M, Yagita H, Komiyama A	Anti-IL-12 antibody prevents the development and progression of multiple sclerosis like demyelinating disease in NOD mice induced with myelin oligodendrocyte glycoprotein peptide.	J Neuroimmunol	102	56-66	2000
Koh C-S, Inoue A, Yamazaki M, Kim BS	High-dose mouse immunoglobulin G administration suppresses Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease.	J Neuroimmunol	108	22-28	2000
Tagawa Y, Yuki N	Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with shingles.	J Neurol	247	218-219	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Susuki K, Yuki N	Muramatsu M, Hirata K. Unilateral ophthalmoparesis and limb ataxia associated with anti-GQ1b IgG antibody.	J Neurol	247	652-653	2000
Koga M, Yuki N, Hirata K	Pain in Miller Fisher syndrome.	J Neurol	247	720-721	2000
Kuwabara S, Ogawara K, Mizobuchi K, Koga M, Mori M, Hattori T, Yuki N	Isolated absence of F waves and proximal axonal dysfunction in Guillain-Barré syndrome with antiganglioside antibodies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	68	191-195	2000
Yuki N, Hirata K	Distinctions between critical illness polyneuropathy and axonal Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	68	398	2000
Yuki N, Odaka M, Hirata K	Bickerstaff's brainstem encephalitis subsequent to Campylobacter jejuni enteritis.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	68	680-681	2000
Yuki N, Susuki K, Hirata K	Ataxic form of Guillain-Barré syndrome associated with anti-GD1b IgG antibody.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	69	136-137	2000
Saito T, Miyai I, Matsumura T, Nozaki S, Kang J, Fujita H, Sugimoto N, Yuki N	A case of Bickerstaff's brainstem encephalitis mimicking tetanus.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	69	695-696	2000
Yuki N	Guillain-Barré, Fisher, and Bickerstaff syndromes: nature versus well established ideas: reply	J Neurol Neurosurg Psychiatry	69	703-704	2000
Odaka M, Yuki N, Nobile-Orazio E, Carpo M, Hirata K	Antibodies to GM1(NeuGc) in Guillain-Barré syndrome after ganglioside therapy.	J Neurol Sci	175	96-106	2000
Watanabe M., Kobayashi T, Tomonaga K, Ikuta K	Antibodies to Borna disease virus in infected adult rats: An early appearance of anti-p10 antibody and recognition of novel virus-specific proteins in infected animal brain cells.	J Vet Med Sci	62	775-778	2000
Katano H, Iwasaki T, Baba N, Terai M, Mori S, Iwamoto A, Kurata T, Sata T	Identification of antigenic proteins encoded by human herpesvirus 8 and seroprevalence in the general population and among patients with and without Kaposi's sarcoma.	J Virol	74	3478-3485	2000
Nakamura Y, Takahashi H, Shoya Y, Nakaya T, Watanabe M, Tomonaga K, Iwahashi K, Ameno K, Momiyama N, Taniyama H, Sata T, Kurata T, de la Torres J C, Ikuta K	Isolation of Borna disease virus from human brain.	J Virol	74	4601-4611	2000
Takeda M, Takeuchi K, Miyajima N, Koabune F, Ami Y, Nagata N, Suzuki Y, Nagai Y, Tashiro M	Recovery of pathogenic measles virus from cloned cDNA.	J Virol	74	6643-6647	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hasan, MK, Kato A, Muranaka M, Yamaguchi R, Sakai Y, Hatano I, Tashiro M, Nagai Y	Versability of the accessory C protein of Sendai virus: contribution to virus assembly as an additional role.	J Virol	74	5619-5628	2000
Yamaya M, Nakayama K, Hosoda M, Yanai M, Sasaki H	A rockwool fibre worker with lung fibrosis.	Lancet	355	1723-1724	2000
Shinkawa M, Yanai M, Yamaya M, Matsui T, Sasaki H	Depression state and common cold.	Lancet	356	942	2000
Sar B, Oishi K, Wada A, Hirayama T, Matsushima K, Nagatake T	Induction of monocyte chemoattractant protein - 1 (MCP - 1) production by Pseudomonas nitrite reductase in human pulmonary type II epithelial - like cells.	Microbial Pathogenesis	28	17-23	2000
Ahmed K, Nakagawa T, Nakano Y, Martinez G, Ichinose A, CH Zheng, Akaki M, Aikawa M, Nagatake T	Attachment of Moraxella catarrhalis occurs t the positively charged domains of pharyngea epithelial cells.	Microbial Rathogenesis	28	203-209	2000
Watanabe M, Zhong Q, Kobayashi T, Kamitani W, Tomonaga K, Ikuta K	Molecular ratio between Borna disease virai-p40 and p24 proteins in infected cells determined by quantitative antigen capture ELISA.	Microbiol Immunol	44	765-772	2000
Ohba Y, Mochizuki N, Matsuo K, Yamashita S, Nakaya M, Hashimoto Y, Hamaguchi M, Kurata T, Nagashima K, Matsuda M	Rap2 as a slowly responding molecular switch in the Rap1 signaling cascade.	Mol Cell Biol	20	6074-6083	2000
Tagawa Y, Yuki N, Hirata K	Anti-SGPG antibody in CIDP: nosological position of IgM anti-MAG/SGPG-associated neuropathy.	Muscle Nerve	23	895-899	2000
Yuki N, Susuki K, Hirata K	Ataxic Guillain-Barré syndrome with anti-GQ1b antibody: relation to Miller Fisher syndrome.	Neurology	54	1851-1853	2000
Yuki N	Ataxic Guillain-Barré syndrome with anti-GQ1b antibody: relation to Miller Fisher syndrome: reply.	Neurology	55	1419-1420	2000
Kashiwase M, Sata T, Yamauchi Y, Minoda H, Usui N, Iwasaki T, Kurata T, Usui M	Progressive outer retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 1 in a patient with acquired immunodeficiency syndrome.	Ophthalmology	107	790-794	2000
Iwasaki T, Nagata N, Hatano I, Harashima A, Horiuchi A, Konishi K, Koike S, Nomoto A, Kurata T	Transgenic mice bearing human poliovirus receptor for quality control.	Pharm-europa (Special Issue)		59-68	2000
Tomonaga K, Kobayashi T, Lee B-J, Watanabe M, Kamitani W, Ikuta K	Identification of alternative splicing and negative splicing activity of a nonsegmented negative strand RNA virus, Borna disease virus.	Proc Natl Acad Sci USA	97	12788-12793	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Hashimoto W, Momma K, YH Yoon, Mishima Y, Miyake O, Kawai S, Mikami B, Murata K	Special apparatus for assimilation, transport, and depolymerization of alginate in <i>Sphingomonas</i> sp. A1.	Proceeding for 5th International Symposium on Environmental Biotechnology	261		2000
HJ Yoon, Hashimoto W, Miyake O, Okamoto, Mikami B, Murata K	Overexpression in <i>Escherichia coli</i> , purification, and characterization of <i>Sphingomonas</i> sp. A1 alginate lyases.	Protein Expr Purif	19	84-90	2000
Watanabe H, Sato S, Kawakami K, Watanabe K, Oishi K, Rikitomi N, Ii T, Ikeda H, Sato A, Nagatake T	A comparative clinical study of pneumonia by penicillin - resistant and - sensitive <i>Streptococcus pneumoniae</i> in a community hospital.	Respiratory	5	59-64	2000
Ebe Y, Ikushima S, Yamaguchi T, Kohno K, Azuma A, Sato K, Ishige I, Usui Y, Takemura T, Eishi Y	Proliferative response of peripheral blood mononuclear cells and levels of antibody to recombinant protein from <i>Propionibacterium acnes</i> DNA expression library in Japanese patients with sarcoidosis.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	17	256-265	2000
Matsuo K, Iwasaki T, Asanuma H, Yoshikawa T, Chen Z, Tsujimoto H, Kurata T, Tamura S	Cytokine mRNAs in the nasal-associated lymphoid tissue during influenza virus infection and nasal vaccination.	Vaccine	18	1344-1350	2000
Hasegawa H, Kadowaki S, Takahashi H, Iwasaki T, Tamura S, Kurata T	Protection against influenza virus infection by nasal vaccination in advance of sublethal irradiation.	Vaccine	18	2560-2565	2000
Matsuo K, Yoshikawa T, Asanuma H, Iwasaki T, Hagiwara Y, Chen Z, Kadowaki S, Tsujimoto H, Kurata T, Tamura S	Induction of innate immunity by nasal influenza vaccine administered in combination with an adjuvant (cholera toxin).	Vaccine	18	2713-2722	2000
Hagiwara K, Kamitani W, Takamura S, Taniyama H, Nakaya T, Tanaka H, Kirisawa R, Iwai H, Ikuta K	Detection of Borna disease virus in a pregnant mare and her fetus.	Vet Microbiol	72	207-216	2000
Katano H, Sato Y, Kurata T, Mori S, Sata T	Expression and localization of human herpesvirus 8-encoded proteins in primary effusion lymphoma, Kaposi's sarcoma and multicentric Castlemann's disease.	Virology	269	335-344	2000
Murakami M, Hoshikawa Y, Satoh Y, Ito H, Tajima M, Okinaga K, Miyazawa Y, Kurata T, Sairenji T	Tumorigenesis of Epstein-Barr Virus-Positive Epithelial Cell Clines Derived from Gastric Tissues in the SCID Mouse.	Virology	277	20-26	2000
Kobayashi T, Watanabe M, Kamitani W, Tomonaga K, Ikuta K	Translation initiation of a bicistronic mRNA of Borna disease virus: A 16-kDa phosphoprotein is initiated at an internal start codon.	Virology	277	296-305	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Takeuchi K, Miyajima N, Kobune F, Tashiro M	Comparative nucleotide sequence analyses of the entire genomes of B95 a cell-isolated and Vero cell-isolated measles viruses from the same patient.	Virus Genes	20	253-257	2000