

結合実験を行い、リガンドと脳内のNMDA受容体との結合への影響を解析した。

(1 3) 脂溶性化学物質の腸管への影響

生体での最初の暴露部位である腸管への脂溶性有害化学物質の影響を明らかにすることを目的に、腸管細胞としてヒト腸管由来のCaco-2を用い、この細胞に発現しているP-糖タンパク質(P-gp)の活性を指標に実験系の確立を検討した。活性の測定には、P-gpの基質となることが知られている蛍光色素のローダミン123を用いた。Caco-2細胞を2週間培養して分化した単層を形成させ、15mMのRhoを(P-gpの阻害剤あるいは試料とともに)細胞に加えて1時間インキュベートしたのち細胞内に取り込まれた(残留した)Rhoを蛍光光度計によって定量した。TBTのヒト腸管細胞への影響はヒト腸管上皮細胞株Caco-2を用いて行った。2週間培養して分化させたCaco-2に高濃度(～1000nM)のTBTで短時間(24時間)処理した場合と、低濃度(～100nM)で2週間培養した場合との2種類の暴露による細胞への影響を、タイトジャンクション透過性、P糖タンパク質の活性、細胞層の酵素活性を指標に検討した。

(1 4) 腸管リンパ細胞への影響

5～6週齢のBALB/c♀マウスにTBTを蒸留水で希釈し、500μg/day、50μg/dayとなるように胃内投与した。コントロールには蒸留水を胃内投与した。

IEL(腸管リンパ細胞)の分離は、各濃度のTBTを1、3、7日間連続投与した後、最終投与の1日後にマウスから小腸を採材した。IELの分離は、腸管内容物とパイエル板を除去した後、小腸を約2cmの断片に1mM EDTA加Joklik-modified medium中に浮遊させ、上清中に分離されたIELを遠心分離し、RPMI 1640 mediumで懸濁した。これらの操作を2回繰り返した後、collagenaseとDNase Iを加えて5分間振盪して分離した。

IEL subsetの解析は、上記で得られた細胞を抗CD3ε、抗CD19、抗CD4、抗CD8α、抗CD8β、抗βTCR、抗γδTCR等の蛍

光モノクローナル抗体(Pharmingen)を用いて染色した。測定及び解析にはFACS Calibur(Becton Dickinson)を用いた。

(1 5) ヒトへのリスク評価

TBTの感染抵抗性の低下を代表とする免疫毒性は、授乳を介して次世代に影響があらわれることが本研究で明らかになったことを受け、ヒトへのリスク評価の一環として、ヒト母乳中のブチルスズ類の定量を行った。

ヒト母乳中のブチルスズ類の測定は倉敷成人病センター産婦人科の協力を得て妊産婦40人をランダムに抽出して妊娠中の食生活について聞き取り調査を行った/分娩後1週間中に採取した母乳を提供してもらい、GC-FPD法で、モノブチルスズ、ジブチルスズおよびTBTを測定した。

C. 研究結果および考察

(1) 脂溶性化学物質の免疫細胞への影響

TBTの胎盤および母乳を介して暴露された次世代への免疫影響をラットを用いて検討した場合、母親に15ppmおよび50ppmのTBTを投与した群からT細胞、CD8陽性細胞、NK細胞の減少が見られた。

ビスフェノールAの曝露では投与直後ではT細胞、マクロファージの占める割合が対照群と比較して減少していた。この減少は休薬後回復する傾向があったが、対照群にくらべて有為に減少していた。また、T細胞のサブポピュレーションを見るとCD4およびCD8とも減少していた。

(2) TBTのNK細胞活性への影響

生後3週目から9週目までTBTの投与によるナチュラルキラー細胞(NK細胞)との投与によるナチュラルキラーT細胞(NKT細胞)のポピュレーションの変化は認められなかった。♂では3週目のみに有意なNK細胞活性の亢進が認められた。その後、12週令まで測定を続けたが、再亢進や減少は認められなかった。♂では5週目まで有意な亢進が認められた。このことから、TBTによる次世代のNK細胞の活性は亢

進することが分かったが、細胞数では対照群とほとんど差がないことから、この細胞の活性が亢進されたものと考えられた。この亢進は可逆的であり、その傾向はオスの方が強いことが示唆された。

(3) TBT の次世代への移行

胎盤を介してのTBTの移行と母乳中への移行は、50 ppm暴露群から生まれた新生児および母親の泌乳するミルク中のTBTを測定したところ、新生児には38ng (1腹12匹として450ng)、ミルク中には3 μ g/100mlであった。新生児が生まれるまでに母親が摂取したTBT量の積算は15mg/ラット匹であることから新生児に移行したのは全積算量の3%であり、ミルクへの移行は毎日一定量移行していると考えられるため約2%であった。この数値から計算して、一匹の新生児が一日に3mlのミルクをのむとして90ng/匹のTBTが新生児にミルク経由で移行している事となる。

(4) リステリア感染抵抗性への影響

リステリアの脾臓中のクリアランスは母乳経由の群からの新生児では15ppmおよび50ppmのTBT投与群で脾臓クリアランスの機能低下がみられた。しかし胎盤経由で暴露した母親からの新生児はいずれの投与群でも対照群と比較して有意な差は認められなかった。

飲料水に溶解する最大限のダイキシンからの暴露では母乳を介して仔が暴露されたとしても細菌感染に対する抵抗性は顕著な低下は認められなかった。このことからもし飲料水に最大溶解度に相当する対するダイキシンが汚染したとしても、感染抵抗性に関してはNOEL（無作用量）の範囲にとどまっていることを示唆している。しかし、他の有害化学物質との複合汚染等の場合には、この濃度でも感染抵抗性に対して影響が出ることも十分に考えられることから、複合汚染に対するリスク評価が必須であると言える。

(5) インフルエンザウイルスに対する感染抵抗性への影響

インフルエンザウイルスに対する感染抵抗性へのTBTの影響は認められなかった。NK細胞活性がTBT投与により亢進したことがこの抵抗性に影響を与えているものと考えられた。

(6) 真菌感染に対する感染抵抗性への影響

Candida albicans IF01594を用いた真菌感染動物実験系にはICRマウスが適しており、3週令マウスおよび5週令マウスにおいて感染抵抗性を検討するためにはそれぞれ1.0-5.0 $\times 10^5$ /マウス、1.0 $\times 10^6$ /マウスの菌数が適当であることを見いだした。なお5.0 $\times 10^3$ /マウス以上の菌数を感染させることによって感染後5日目において腎臓、脾臓、肝臓および脳に菌が検出できることが明らかになった。次世代のメスにおいて暴露濃度依存的に抵抗性の低下を示すことがわかった。オスではメスほど顕著ではないが同様の傾向が見られた。

(7) TBTが細菌に対する感染抵抗性を低下させることはすでに明らかにしているが、その機序に関して詳細な研究を行った。免疫応答の指導と方向性の決定に中心的な役割を果たす樹状細胞へのTBTの影響は、若干IL-4産生に対して影響を及ぼしたものの有意な影響は及ぼさないと判断された。次にNKT細胞は免疫反応初期においてサイトカインを大量に産生し、初期の感染防御反応に縦横な役割を果たす免疫細胞である。TBTのNKT細胞への影響を調べた結果、TBTはNKT細胞のサイトカイン産生に影響を及ぼさないことが示された。CD4陽性T細胞は免疫後期においてサイトカイン産生や細胞表面分子を介した他の免疫細胞との相互作用により、細胞性・液性免疫応答の制御に中心的な役割を果たすリンパ球である。TBTのCD4陽性T細胞増殖応答に対する影響を調べた結果、統計的に有意な差は認められなかった。そこで、液性免疫応答に与える影響を、T細胞依存性抗原であるNPハプテン化トリ免疫グロブリンを用いて測定した。NPハプテン化トリ免疫グロブリンは、産生された抗体の親和性を評価する抗原と

して良く使用されている。その結果、TBTを15ppm投与した母親から授乳をうけた次世代群では高親和性抗体価の顕著な低下が見られ、結合親和性も有意に抑制されることが判明した。しかし、TBTを50ppm投与した母親から授乳をうけた次世代群では、逆に結合親和性の増加が認められたため、投与量により免疫抑制効果が異なる可能性が示唆された。

(8) 日和見感染に対する感染抵抗性への影響

ビスフェノールおよびフタル酸エステルは、腹腔内に投与された大腸菌に対して細胞を局所に遊走させるサイトカインの産生を亢進する作用があった。この結果腹腔内細胞数の増加が見られ、腹腔からの菌の排除が対照群に比べて速やかに起こることが認められたが、脾臓からの菌の排除機能が低下していた。このことは、ビスフェノールAの持続的投与が免疫系に影響し、炎症反応を亢進する可能性を示唆している。さらに好中球の機能がビスフェノールAの持続的投与によって低下していることが抵抗性低下の一因になっていると考えられた。

TBTの日和見感染に対する感染抵抗性への影響では、TBTを15ppm投与した母親から授乳をうけた次世代群では、クリアランスが滞り感染抵抗性が低下していることが明らかになった。

(9) TBTによる次世代の日和見感染抵抗性低下の機序

好中球の菌に対する結合能は、TBTを50ppm投与した母親から授乳をうけた次世代群で低下している傾向が見られた。食食能および殺菌能は、TBT投与群では低下が見られた。マクロファージの細菌との結合能、食食能および殺菌能は、胎盤・授乳經由暴露では、TBT投与群において結合能は亢進が認められた。食食能においても同様な傾向が認められた。しかし、殺菌能はやや減退していく傾向が見られた。しかし、好中球の殺菌能低下に比べるとその傾向はわずかのものではあった。

(10) サルへのTBT投与実験

TBTを117.8mg経口投与したカニクイザルK1の48時間までの糞中への総排出量は5.53mgであり、尿中への排出量は64.5ugであった。投与TBT量のそれぞれ4.69%および0.05%に相当し、投与TBTのうち95%以上が体内に停滞もしくは吸収・蓄積されたものと考えられる。一方、TBTを194.6mg経口投与したカニクイザルK2の48時間までの糞中への総排出量は4.85mgであり、投与TBT量の2.49%が糞便中に排出されたことになる。このK2サルでは、TBT投与後、大量の嘔吐がみられ、尿と嘔吐物を含む液体の総量が投薬24時間目までに163ml貯留していた。この液体中のTBTの総量は4.48mgであった。従って、K2サルにおいても、経口投与TBTのうち95%以上が体内に残留しているか、または吸収・蓄積されたものと考えられる。免疫毒性の指標として測定した項目のうち、K1カニクイザルにおいては、TBT投与3週目でNK活性の低下がみられ、K2カニクイザルでは投薬1週目からNK活性の有意の低下を認めた。

(11) ヒトでのHIVウイルス感染への抵抗性への影響

ヒトマクロファージU-937細胞に対するTBTの細胞毒性には1-3nMで認められる長時間を必要とする細胞増殖抑制と1μMで明らかに認められるアポトーシスを介した短時間で起こる細胞傷害性に分れることが示された。低濃度のTBTの作用はベラパミールに感受的なトランスポーターとしてのMDR1が関与していることが示唆された。HIV-1の潜伏感染したヒト単球系細胞株U1細胞からのウイルスの再活性化に及ぼす生活環境中の脂溶性化学物質の影響を、TBTを用いて調べた結果、TBTは、自然活性化あるいはTNF-αによる再活性化には抑制的、PMAによる再活性化に対しては促進的に作用した。これより、TBTはCa²⁺の細胞内での動きを介して、プロテインキナーゼCの活性化等を利用する潜伏感染ウイルスの再活性化を促進する可能性が示唆された。一方、ヒトの神経細胞やマクロファージに感染して潜伏化するHSV-1の、ヒト単球系

細胞株 U937 細胞への感染に及ぼす TBT の影響を調べた結果、TBT は感染ウイルス数が少ない時には単独で促進的に作用することが示された。なお、感染させるウイルス数が多い場合には TBT は感染に阻害的に作用することが示唆された。以上の結果から、TBT の低レベルでの長期にわたる慢性的な摂取が、ヒトの体内に潜伏感染あるいは再活性化するウイルスの増殖や遺伝子発現、ならびにウイルス感染自体に影響を及ぼし、ある条件下では憎悪因子になりうることを示唆された。

(1 2) TBT の神経毒性

TBT 投与による次世代の脳内神経伝達物質およびその代謝産物は、離乳直後の仔マウスにおいて大脳中のドーパミンの代謝物 homovanillic acid が有意に低い値を示した。このことはニューロンの神経活動の低下の可能性を示唆している。さらに脳内の興奮性アミノ酸受容体の一つである N-メチル-D アスパルテート (NMDA) 受容体に影響があらわれるかをリガンド受容体結合実験法によって検討した。その結果、離乳直後の仔マウス脳内 NMDA 受容体とリガンドとの結合が TBT によって有意な差をもって低下した。これらの結果から、TBT の胎盤・授乳曝露次世代は成長するにつれて NMDA 受容体に関与する記憶や行動になんらかの影響が出てくる可能性が示唆された。

(1 3) 脂溶性化学物質の腸管への影響
ヒト腸管培養細胞を用いた TBT の透過性実験の結果、TBT を粘膜側に添加して 60 分後には添加量の約 80% が基底膜側に透過していることが明らかになった。さらに脂溶性物質の排泄機構を担っている P 糖タンパク質の阻害剤を加えると TBT の透過量はさらに増加した。このことから TBT の吸収は P 糖タンパク質の働きによって調節されていることが明らかになった。また、TBT の吸収は牛乳のカゼイン、乳清タンパク質により抑制させることを見い出した。昨年度までの研究により、P 糖タンパク質は TBT の長期間低濃度の曝露によりその機能が亢進されることが分かっていたが、この機序として

P 糖タンパク質をコードしている MDR1 の発現量が TBT の曝露によって転写レベルで亢進することが確認された。

(1 4) ほとんどの脂溶性化学物質はヒト腸管培養細胞では P-gp に影響を及ぼさなかったが、ダイオキシン (TCDD) は P-gp の活性を高めることが観察された。TCDD の侵入が腸管細胞における P-gp の発現を up-regulate し、その排出を促進する方向に作用したものと推定される。

(1 4) 腸管リンパ細胞への影響

経口投与された脂溶性有害化学物質の粘膜免疫毒性を評価するモデル系の確立のため、TBT 経口投与後の小腸 IEL subset の変化を検討した。その結果、特に非胸腺由来の $\gamma \delta$ T 細胞や CD8 $\alpha \alpha + \alpha \beta$ T 細胞、CD8 $\alpha \alpha + \gamma \delta$ T 細胞の減少が顕であった。従来、免疫毒性の評価対象とされていなかった非胸腺由来 T 細胞が通常の胸腺由来 T 細胞よりも TBT に対し、高い感受性を示したことは、様々な化学物質の免疫毒性を調べる上で従来の胸腺、脾臓などを中心とした全身免疫系に対する免疫毒性だけでなく、粘膜免疫系に対する免疫毒性についても評価する必要があることを示している。

(1 5) ヒトへのリスク評価

ヒト母乳中の有機スズの分析結果は、36 検体測定したがすべてにおいて検出限界以下であった。検出限界は、TBT、ジブチルスズ、トリフェニルスズで 1.3 ng/ml 以上、モノブチルスズで 2.5 ng /ml 以上であった。この結果は魚介類の摂取の多寡に関わらず、日常の食生活であればヒト母乳を介した新生児への有機錫汚染の可能性は低いことを示唆している。

D. 結論

脂溶性化学物質は、食物や水に含まれ知らず知らずのうちに体内に蓄積され、健康被害を引き起こすことが懸念される。すでに多くの報告から免疫毒性が指摘されている化学物質も少なくない。本研究は 3 年間を通じて、生活環境中に存在する脂溶性化学物質の感染抵抗性に及ぼす影響を個体レベルの曝露だけでなく、胎

盤經由、母乳經由での曝露を含めて多角的に解析してきた。

主に実験動物としてはマウスおよびラットを用いたが、ヒトへのリスク評価をかんがえてサルを用いた長期間投与実験も行った。

初年度と次年度では主に病原性を有する細菌、ウイルス、真菌をターゲットに、感染抵抗性への影響を検討した。その結果、病原性を有する細菌感染に対して TBT は、次世代において感染抵抗性を低下させることが明らかになった。ダイオキシンは現在の汚染状況では次世代の感染抵抗性を低下させる可能性は低いと判断された。ウイルス感染に対しては感染抵抗性の低下が認められなかったが、これは TBT の曝露により NK 細胞活性が亢進してしまうためと考えられた。真菌に対しての抵抗性は、次世代においても低下していたが、この機序に関しては今後も検討していく必要がある。

最終年度では、いままでに得られた研究成果に基づき行われた。感染抵抗性に及ぼす影響は、昨年度までの研究で病原性細菌、ウイルス、真菌に対する抵抗性のうち TBT は細菌に対する抵抗性を著しく低下させることを見い出している。そこでその機序に関して詳細な研究を行った結果、T細胞依存的な液性免疫反応を低下させることが機序の一つであることが確認された。

しかし、細菌に対する感染抵抗性は病原性細菌に対する防御機構だけでない。いわゆる非特異的免疫反応が関与する日和見感染実験を行い、TBTがその感染抵抗性を低下させることを明らかにした。その機序として好中球の貪食能と殺菌能の低下が重要な因子となっていることを見い出した。さらに、曝露の条件を検討した結果、妊娠時から離乳期まで曝露されている条件より、授乳期のみ曝露されている条件の方が感染抵抗性の低下を導きやすいことが示された。

授乳期の曝露が免疫毒性を導きやすいと言う結果を受けて、ヒトへのリスク評価として、ヒト母乳中のTBT汚染の実態調査を

小規模ながら実施した。その結果魚介類の摂取の多寡に関わらず、母乳中にはTBTが検出されなかった。これは現在のところ新生児に有機スズ汚染の可能性は低いことを示している。

感染抵抗性の低下以外のTBTの毒性を検討した結果、高濃度のTBT (125ppm) を妊娠中に摂取することにより、胎児が肝障害を起こし、出生した直後に死亡することが分かった。やや低濃度のTBT (50ppm) を母親が暴露した場合でも次世代において知能や行動に関与する脳内レセプターの発育に影響が出ることが本研究によって見い出された。これらの結果は、脂溶性化学物質の毒性は、次世代への影響を重要な項目として評価しなくてはいけないこと、健康被害の範疇を脳毒性の部分にまで広げて考える必要があることを提言している。

最後に TBT の吸収と腸管への毒性であるが、TBT の吸収率は非常に高く容易に体内に入っていくことが本研究から明らかになった。その吸収を制御している P 糖タンパク質は腸管を暴露する脂溶性物質の量と期間によってその排出機構を変化させる。これら、吸収と排泄の複雑な相互作用は、脂溶性化学物質の毒性が濃度依存性で解析できない要因の一つになっていると考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sugita-Konishi, Y., Ogawa, M., Arai, S., Kumagai, S., Igimi, S. and Shimizu, M. Blockade of *Salmonella enteritidis* passage across the basolateral barriers of human intestinal epithelial cells by specific antibody. *Microbiol. Immunol.*, 44, 473-479 (2000).
- 2) Sugita-Konishi, Y., An approach to toxicity of *Fusarium* mycotoxins: Use in co-culture system with human intestinal cells. *Mycotoxins*, in press (2001)
- 3) Sugita-Konishi, Y., Amano, F., Sugiura, Y., "Effect of Tributyltin on

- microbial infections on mice”
Toxicology Sci., suppl, 66 (2002)
- 4) Takano J., Narita, T., Fujimoto, K., Mukai, R., Yamada, A.: Detection of B-virus infection in cynomolgus monkeys by ELISA using sinian agent 8 as alternative antigen *Exp. Anim.* 50 : 345-347, 2001
- 5) Uda, A., Tanabayashi, K., Mukai, R., Yachi, M., and Yamada, A. : CD3 polymorphism in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J. Med. Primatol.* 30 : 141-147, 2001
- 6) Tanabayashi, K., Mukai, R., and Yamada, A. : Detection of B virus antibody in monkey sera using glycoprotein D expressed in mammalian cells. *J. Clin. Microbiol.*, 39 : 3025-3030, 2001.
- 7) Misumi, S., Takamune, N., Ido, Y., Hayashi, S., Endo, M., Mukai, R., Tachibana, K., Umeda, M., Shoji, S. : Evidence as a HIV-1 self-defense vaccine of cyclic chimeric dodecapeptide wrapped from undecapeptidyl arch of extracellular loop 2 in both CCR5 and CXCR4. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 285, 13095-13163, 2001.
- 8) Hodaka Suzuki, Kwang Il Jeong, Kunio Doi
Regional Variations in the Distributions of Small Intestinal Intraepithelial Lymphocytes (IELs) in BALB/c +/+, *nu*/+ and *nu*/*nu* Mice
Comparative Medicine, vol.51(2), p127-133, (2001)
- 9) Hodaka Suzuki, Kwang Il Jeong, Kunio Doi
Regional Variations in the Distribution of Small Intestinal Intraepithelial Lymphocytes in A lymphoplasia (*aly*/*aly*) Mice and Heterozygous (*aly*/+) Mice
Immunological Investigations, vol.30(4), p315-324, (2001)
- 10). Ikegami, R., Sugimoto, Y., Segi, E., Katsuyama, M., Karahashi, H., Amano, F., Maruyama, T., Yamane, H., Tsuchiya, S., Ichikawa, A. The expression of prostaglandin E receptors EP2 and EP4 and their different regulation by lipopolysaccharide in C3H/HeN peritoneal macrophages. *J. Immunol.* 166, (2001) 4689-4696.
- 11) Tanaka, Y., Igimi, S., Amano, F. Inhibition of prostaglandin synthesis by nitric oxide in RAW 264.7 macrophages. *Arch. Biochem. Biophys.* 391, (2001) 207-217.
- 12) . Gwakisa P., Yoshihara K., Long To T., Gotoh H., Amano F., Momotani E. Salivary gland extract of *Rhipicephalus appendiculatus* ticks inhibits in vitro transcription and secretion of cytokines and production of nitric oxide by LPS-stimulated JA-4 cells. *Vet Parasitol.* 99, (2001) 53-61.
- 13) Ohki, K., Amano, F., Kohashi, O. , Lipopolysaccharide (LPS) and zymosan-resistant mutant isolated from a macrophage-like cell line, WEHI-3, with a defective response to LPS under serum-free conditions. *Immunol. Cell Biol.*, 79, (2001) 462-471.
- 14) Inoue, S., Suzuki, K., Nakamura, T. and Sugita-Konishi, Y. Immunoparameter Kinetics of *Listeria* infection in mice pretreated with prednisolone or diethylstilbestrol., *J. Toxicol. Pathol.*, 14, 237-245, 2001
- 15) Sugita-Konishi, Y. and Pestlka, J. J., Differential Up-regulation of TNF- α , IL-6 and IL-8 production by deoxynivalenol (Vomitoxin) and other 8-ketotrichothecenes in a Human macrophage model., *Journal of Toxicol. Environ. Health, Part A* 64 619-636, 2001
- 16) Sugita-Konishi, Y., Amano, F., and Sugiura, Y., The effect of tributyltin on microbial infections of mice. *Toxicol. Sci.*, suppl. 66, p189, 2002.

- 17) Y. Sugita-Konishi, S. Sakanaka, K. Sasaki, L. R. Juneja, T. Noda and F. Amano.: Inhibition of bacterial adhesion and Salmonella infection in BALB/c mice by sialyloligosaccharides and their derivatives from chicken egg yolk. *J. Agric. Food Chem.*, 50 3607-3613. (2002)
 - 18) A. Kanayama, J. Inoue, Y. Sugita-Konishi, M. Shimizu and Y. Miyamoto, Oxidation of IkBa at the 45th methionine is one cause of taurine chloramines-induced inhibition of NF κ B. *J. Biol. Chem.*, 277, 24049-24056 (2002).
 - 19) T. Takahashi, Y. Yoshida, S. Hatano, M. Yajima, T. Kojima, T. Kanno, A. Yonekubo, T. Yajima, T. Kuwata, Y. Sugita-Konishi, S. Igimi, The reactivity of secretory IgA antibodies in breast milk from 107 Japanese mothers to 20 environmental antigens. *Biology of the Neonate*, 82, 238-242. (2002)
 - 20) Y. Sugiura, Y. Sugita-Konishi, S. Kumagai, and E. Reiss, Experimental murine hyalohyphomycosis with soil-derived isolates of *Fusarium solani* *Medical Mycology*, in press
 - 21) Y. Sugita-Konishi, S. Shimura, T. Nishikawa, F. Sunaga, H. Naito, Y. Suzuki, Effect of Bisphenol A on non-specific immunodefenses against non-pathogenic *Escherichia coli* *Tox. Lett.* 36, 217-227, (2002)
 - 22) Y. Sugita-Konishi, K. Kobayashi, H. Naito, Katuhiro M. and Y. Suzuki, Effect of lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the susceptibility to *Listeria* infection. *Biosci. Biotech. Biochem.*, 67, 89-93. (2002)
 - 23) Y. Sugita-Konishi, S. Yamashita, F. Amano and M. Shimizu., Effects of carrageenans on the binding, phagocytotic and killing abilities of macrophages to Salmonella. *Biosci. Biotech. Biochem.*, in press, 2003
 - 24) Shinobu, N., Iwamura, T., Yoneyama, M., Yamaguchi, K., Suhara, W., Fukuhara, Y., Amano, F. and Fujita, T., Involvement of TIRAP/MAL in signaling for the activation of interferon regulatory factor 3 by lipopolysaccharide. *FEBS Lett.* 517, 251-256. (2002)
 - 25) Y. Sugita-Konishi., Effect of trichothecens on host resistance to bacterial infection. *Mycotoxins*, 53, in press
 - 26) Yamasaki, M., Igimi, S., Katayama, Y., Yamamoto, S. and Amano, F., Effects of anaerobic preculture on aerobic stress responses of *Campylobacter jejuni*. *Biosci. Microflora* 22, (2003) 21-25.
 - 27) Konno, N., Tsunoda, M., Nakano, K., Liu, Y., effect of tributyltin on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the mouse brain. *Arch. Toxicol.*, 75 (2001) 549-554
2. 学会発表
- (1) 志村純子、鈴木嘉彦、西川朝、天野富美夫、小西良子、「非特異的生体防御システムに及ぼすビスフェノールの影響」免疫毒性学会 平成13年9月 仙台
 - 2) 小西良子、天野富美夫、杉浦義紹「トリブチルスズ暴露の感染症抵抗性に及ぼす影響」免疫毒性学会 平成13年9月
 - 3) 小松原博文、菊池俊彦、佐多徹太郎、松田基夫、宇田晶彦、向井鎌三郎：中枢神経指向性SIVのマクロファージ感染性と遺伝子解析 第15回日本エイズ学会（東京）2001年
 - 4) 中山大介、林辰一郎、向井鎌三郎、橘 罔臣、梅田 衛、高宗暢暁、三隅将吾、庄司省三：Chemokine receptor を基礎にした HIV-1 dual tropic ウイルスの感染を防止する単クローン抗体の調整及び性質

第15回日本エイズ学会（東京）2001年
5) 菊池俊彦、小松原博文、佐多徹太郎、
松田基夫、宇田晶彦、向井鐐三郎：Cloning
and Analysis of Neurotropic SIV (Simian
Immuno-deficiency Vvirus)

第24回日本分子生物学会（横浜）2001年
6) 本藤 良、植田富貴子、向井鐐三郎、棚
林清、山田章雄、吉川泰弘：Bウイルス感
染のDNA診断と分子疫学に関する基礎的研
究

第49回ウイルス学会（大阪）2001年
7) 棚林清、宇田晶彦、谷内真由美、向井
鐐三郎、山田章雄：Bウイルス特異的mAb
の認識するgB蛋白抗原部位の解析

第49回ウイルス学会（大阪）2001年
8) 鈴木穂高、鄭光一、伊藤喜久治、土井
邦雄

小腸上皮細胞間リンパ球(IEL)の分布の部
位差に及ぼす腸内細菌の影響

日本実験動物科学技術大会 2001(第48回
日本実験動物学会総会)（横浜市） 2001
年5月8～12日(ポスター発表)

9) 鈴木穂高、鄭光一、土井邦雄
マウス小腸上皮細胞間リンパ球(IEL)
subsetの部位差の週齢による変化

第132回日本獣医学会（盛岡市） 2001年
10月6～8日(ポスター発表)

10) . 唐橋久恵、天野富美夫：LPSで活
性化したマクロファージにおけるTNF α 産
生のp38MAP kinaseによる翻訳後調節。第74
回日本生化学会大会。2001年10月、京都。

11)小西 良子、小林 一夫、鈴木 嘉彦
授乳を介したダイオキシンの曝露がリステ
リア感染に及ぼす影響 第9回日本
免疫毒性学会 平成14年9月 静岡

12) 天野富美夫： ヒト単球系細胞株U937
の細胞増殖ならびに細胞死に及ぼすトリブ
チルスズ(TBT)の影響 第75回日本生化学
会大会 2002年10月、京都

13) 三野芳紀、楠木季実子、柴野真喜雄、
天野富美夫、吉岡保：GC-FPD法による母乳
中の有機スズ化合物の定量 日本薬学会第
123年会 2003年3月、長崎

14) 塚崎 匡、薩 秀夫、小西 良子、清
水 誠

腸管上皮細胞Caco-2におけるトリブチルス
ズ(TBT)に透過・吸収の食品成分による制
御 日本農芸化学会大会、2003年
東京

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirano M, Nakamura S, Okada M, Ueda M, Mukai R	Rapid Discrimination of monkey B virus from human herpes simplex viruses by PCR in the presence of betain.	J.Clin. Microbiol	38	1225-1257	2000
Shimizu N ; Soda Y ; Kanbe K ; Liu HY ; Mukai R Kitamura T Hoshino H	A putative G protein- coupled receptor, RDC1, is a novel coreceptor for human and simian immunodeficiency viruses.	J. Virol.	74	619-626	2000
Matunaga, S, Mukai, R, Murayama. M Yoshikawa, Y Murayama, Y	Sequence and functional properties of African green monkey CD4 silencer.	Immunol. Lett.	75	47-53	2000
Sugita- Konishi,Y. Ogawa,M, Arai,S, Kumagai,S., Igimi,S. Shimizu,M.	Blockade of Salmonella enteritidis passage across the basolateral barriers of human intestinal epithelial cells by specific antibody.	Microbiol. Immunol	44	473-479	2000
Sugita- Konishi,Y.	An approach to toxicity of Fusarium mycotoxins:Use in co-culture system with human intestinal cells.	Mycotoxins	51	37-40	2000
Karahashi,H., Amano,F.	Lipopolysaccaride (LPS)- induced cell death of C3H mouse peritoneal macrophages in th epresence of cycloheximide	J.Endotoxin Res.,	6	33-39	2000
Karahashi,H., Nagata,K., Ishii,K., Amano,F.	A selective inhibitor of p38 MAP kinase, SB202190, induced apoptotic cell death of a lipopolysaccharide (LPS)-treated macrophage- like cell line, J774.1.	Biochim.Biophy s.Acta,	1502	207-223	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takano J., Narita, T., Fujimoto, K., <u>Mukai, R.</u> , Yamada, A	Detection of B-virus infection in cynomolgus monkeys by ELISA using sinian agent 8 as alternative antigen	<i>Exp. Anim</i>	50	345-347	2001
Uda, A., Tanabayashi, K., <u>Mukai, R.</u> , Yachi, M., and Yamada, A.	CD3 polymorphism in cynomolgus monkeys (<i>Macaca fascicularis</i>).	J. Med. Primatol.	30	141-147	2001
Tanabayashi, K., <u>Mukai, R.</u> , and Yamada, A.	Detection of B virus antibody in monkey sera using glycoprotein D expressed in mammalian cells.	J. Clin. Microbiol	39	3025-3030	2001
Misumi, S.,Takamune, N.,Ido, Y.,Hayashi, S.,Endo, M., <u>Mukai, R.</u> , Tachibana, K., Umeda, M., Shoji, S.	Evidence as a HIV-1 self-defense vaccine of cyclic chimeric dodecapeptide wrapped from undecapeptidyl arch of extracellular loop 2 in both CCR5 and CXCR4	B.Biochem. Biophys. Res. Commun.	285	13095-13163	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikegami, R., Sugimoto, Y., Segi, E., Katsuyama, M., Karahashi, H., <u>Amano, F.</u> , Maruyama, T., Yamane, H., Tsuchiya, S., Ichikawa, A.	The expression of prostaglandin E receptors EP2 and EP4 and their different regulation by lipopolysaccharide in C3H/HeN peritoneal macrophages.	J. Immunol.	166	4689-4696	2001
Tanaka, Y., Igimi, S., <u>Amano, F.</u>	Inhibition of prostaglandin synthesis by nitric oxide in RAW 264.7 macrophages.	Arch. Biochem. Biophys	391	207-217	2001
Gwakisa P., Yoshihara K., Long To T., Gotoh H., <u>Amano F.</u> , Momotani E.	Salivary gland extract of Rhipicephalus appendiculatus ticks inhibits in vitro transcription and secretion of cytokines and production of nitric oxide by LPS-stimulated JA-4 cells.	Vet Parasitol	99	53-61	2001
Ohki, K., <u>Amano, F.</u> , Kohashi, O.	Lipopolysaccharide (LPS) and zymosan-resistant mutant isolated from a macrophage-like cell line, WEHI-3, with a defectiveresponse to LPS under serum-free conditions. Immunol.	Cell Biol.,	79	462-471	2001
Hara-Kudo, Y. SugitaKonishi, Y. , , <u>Amano, F.</u> , Ok ubo, T., Aoi, N., Iw aki, M.	Bactericidal Aaction of green tea extract and damage to the membrane of Escherichia coli O157:H7.	Biocontrol Science	6	57-61	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamashita,S., Sugita-Konishi, Y., and M.Shimizu,	In Vitro Bacteriostatic Effects of Dietary Polysaccharides	Food Sci. Technol. Res.	7(3)	262- 264,	2001
Sugita-Konishi, Y. and Pestlka,J.J ,	Differential Up-regulation of TNF- α , IL-6 and IL-8 produciton by deoxynivalenol (Vomitoxin) and other 8-ketotrichothecenes in a Human macrophage model.	Journal of Toxicol. Enverom. Health,Part A	64	619- 636	2001
Inoue,S., Suzuki,K., Nakamura, T. and Sugita- Konishi, Y	Immunoparamer Kinetics of Listeria infection in mice pretreated with prednisolone or diethystilbestrol.,	J. Toxicol. Pathol.,	14,	237- 245	2001
Suzuki,H., Jeong,K., Doi,K.,	Regional variations in the distribution of small intestinal intraepithelial lymphocytes in alymphoplasia (aly/aly) mice and heterozygous (aly/+)mice	Immunol. Investigation,	30(4)	303- 312	2001
Suzuki,H., Jeong,K., Doi,K.,	Regional variations in the distribution of small intestinal intraepithelial lymphocytes in BALB/c +/+, n/+, and nu/nu mice	Comparative Medicine	51(2)	127- 133	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugita-Konishi, Y., Amano, F., and Sugiura, Y.,	The effect of tributyltin on microbial infections of mice.	Toxicol. Sci., suppl.	66,	189	2002.
A. Kanayama J. Inoue, Y. Sugita-Konishi, M. Shimizu and Y. Miyamoto,	Oxidation of IkBa at the 45th methionine is one cause of taurine chloramines-induced inhibition of NFκB.	J. Biol. Chem. ,	277,	24049-24056	2002
) T. Takahashia, Y. Yoshidaa, S. Hatano M. Yajima, T. Kojima, T. Kanno, A. Yonekubo, T. Yajima, T. Kuwata, Y. Sugita-Konishi, S. Igimi, Biology of the Neonate,	The reactivity of secretory IgA antibodies in breast milk from 107 Japanese mothers to 20 environmental antigens.	Biology of the Neonate,	82,	238-242.	2002
) Y. Sugiura, Y. Sugita-Konishi, S. Kumagai, and E. Reiss,	Experimental murine hyalohyphomycosis with soil-derived isolates of <i>Fusarium solani</i>	Medical Mycology,	in press		2003

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y. Sugita-Konishi, S. Shimura, T. Nishikawa, F. Sunaga, H. Naito, Y. Suzuki,	Effect of Bisphenol A on non-specific immunodefenses against non-pathogenic <i>Escherichia coli</i>	<i>coli</i> Tox.Let.	36,	217-227	2002
Y. Sugita-Konishi, K. Kobayashi, H. Naito, Katuhiro M. and Y. Suzuki	Effect of lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the susceptibility to <u>Listeria</u> infection.	. Biosci. Biotech. Biochem.,	67,	89-93.	2002
Y. Sugita-Konishi, S. Yamashita, F. Amano and M. Shimizu	Effects of carrageenans on the binding, phagocytotic and killing abilities of macrophages to <i>Salmonella</i> .	Biosci. Biotech. Biochem	.,in press		2003
Shinobu, N., Iwamura, T., Yoneyama, M., Yamaguchi, K., Suhara, W., Fukuhara, Y., Amano, F. and Fujita, T.,	Involvement of TIRAP/MAL in signaling for the activation of interferon regulatory factor 3 by lipopolysaccharide..	FEBS Lett.	517	251-256.	2002
Konno, N., Tsunoda, M., Nakano, K., Liu, Y.,	effect of tributyltin on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the mouse brain.	Arch. Toxicol. ,	75	549-554	2001

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y. Sugita-Konishi	Effect of trichothecens on host resisittance to bacterial infection. <i>li</i>	Mycotoxins,	In press		2003

2002098

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、
P.117- P.123の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。