

パターンを示したことから、本事例は同一菌株による集団感染事例であることが明らかとなった。その後の保健所の調査により、施設給食を感染源とした集団食中毒、あるいは集団生活における共通汚染源による二次感染の可能性が考えられたか、関連性は見出せず、原因の特定には至らなかった。

TI わか国の感染症研究-世界にインパクトを与えた研究,世界をリードしている研究-

AU 竹田美文

SO 感染・炎症・免疫

JN Z0620B, ISSN 0387-1010 VOL 33 NO 2, PAGE 143-148, (20030625)

AB 日本の感染症研究(A)について、次項により歴史的に概観し、現状を総括し、未来への提言を行った。1)明治・大正・昭和のA,2)昭和後期のA,3)いまAは,4)未来への提言。1項では、北里柴三郎がドイツから帰国、大日本私立衛生会伝染病研究所において研究を開始した1852年に始まるAの歴史を述べた。20世紀になると、病原菌探索の研究は、ウイルス病スピロヘーターなど一般細菌以外にも向けられるようになったことを述べた。2項では、病原体の探索、病原性の解明、病原体検出法の開発、抗菌薬の開発、予防ワクチンの創製などのAの目標のうち、病原性の解明、ことに細菌の産生する蛋白毒素の研究が昭和後期のAを特徴付けていることを述べた。3項では、1980年代以降のAを紹介した。新病原体・新感染症の発見としては、ATLの原因ウイルスHTLV1、紅斑熱症リケッチア、突発性発疹の原因ウイルスHIV6、コレラ菌0139、急性胃腸炎原因ウイルスの発見について述べた。発症の機序としては、赤痢菌の大腸粘膜上皮細胞への侵入・増殖機序、*Helicobacter pylori*の空胞化毒素VacAによる胃潰瘍発症機序、Toll-like receptorと自然免疫機序の各研究について述べた。病原細菌のゲノム解析では、腸管出血性大腸菌O157 H7の全塩基配列の決定、*Vibrio*属病原細菌が2本の染色体を持つことの発見、の各研究について述べた。ワクチンの創製については、インフルエンザウイルスのreverse genetics技術、細菌ワクチンにおける粘膜ワクチン研究について述べた。治療薬開発の新しい方向性については、大黄のカロイルタンニンと、リンゴ未成熟果実のポリフェノールのADPリホシルトランスフェラーゼ阻害活性、ホノブ粕のヘロ毒素阻害活性、ヘロ毒素の活性中和薬などの研究に着目した。

TI 臨床遺伝子検査-検査室への定着化にむけた諸課題-遺伝子検査への臨床化学的アプローチ-ヘロ毒素遺伝子のタイプクとヒタミンドレセプター遺伝子多型解析を中心に-

AU 渡辺一之, 五味邦英, 高木康, 荒川秀俊, 前田昌子

SO 臨床化学

JN Z0312B, ISSN 0370-5633, CODEN RIKAAAN VOL 32, 補冊1, PAGE 188A-191A, (20030613)

TIEN Enteric Illness in Ontario, Canada, from 1997 to 2001

AU LEE M B, MIDDLETON D

SO J Food Prot

JN E0048A, ISSN 0362-028X, CODEN JFPRDR VOL 66 NO 6, PAGE 953-961, (200306)

AB 標題に関し、次の病原体に起因する腸疾患の100,000人当たりの年間症例数は、次のとおりであった。1)Campylobacter42.3,2)サルモネラ属22.6,3)ヘロ毒素産生大腸菌3.7,4)Yersinia3.0,5)赤痢菌属2.7,6)A型肝炎ウイルス2.3,7)Listeria0.3。なお、ホツリヌス菌に起因する腸疾患は5年間で2例であった。6月から9月までの4か月で、発症例の約半分を占めた。これらの発症例の74.0%は、食品汚染が原因であり、原因となった食品の多くは肉類であった。食中毒の原因場所は、家庭、旅行、レストランの順であり、夏の家庭での食の安全な取扱いが重要なことを示唆した。

TI 細血管障害性溶血性貧血 臨床3 HUS

AU 森美貴, 和田英夫

SO 血液フロンティア

JN L1289A, ISSN 1344-6940 VOL 13 NO 6, PAGE 769-778, (200306)

AB HUS(溶血性尿毒症症候群)は血小板減少症, 溶血性貧血, 急性腎不全を3徴候とし, 典型的下痢関連HUSが90%を占める。上気道炎症状および下痢などの前駆症状に続いてHUSを発症するか, 大部分は一過性の良好な経過をとる。HUSの発現には, 腸管出血性大腸菌のへロ毒素やLPSによるレセプターの発現の増進や血中のサイトカインの誘導か病態の成立に関連し, TNFやIL-8などのサイトカインの上昇により消費性血小板減少, 破壊性溶血性貧血を引き起こすと考えられる。家族性HUSの成因の多くは, H因子の欠乏あるいは欠損である。HUSは発症後急速に症状か進行するために迅速な診断か極めて重要である。予後予知因子として決定的なものではなく, 各病型間の差か顕著である。

TI DIC 病態解明と治療の最前線 (8) 最終回 TTPとHUS

AU 高橋芳右

SO 医菓の門

JN S0515B, ISSN 0579-2762 VOL 43 NO 2, PAGE 238-244, (20030425)

AB 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の発生には異常高分子 von Willebrand 因子マルチマーが重要であり, その原因として von Willebrand 因子切断プロテアーゼ(ADAMTS 13)の関与か明らかにされた。先天性 TTP の Upshaw-Schulman 症候群は先天性 ADAMTS 13 欠乏症であり, 後天性 TTP の多くは ADAMTS 13 に対する IgG 抗体の出現による。また, 溶血性尿毒症症候群(HUS)の発生には腸管出血性大腸菌の産生するへロ毒素が重要である。本稿では, TTP と HUS の発生機序と血しょう交換による治療を中心に概説した。

TI 溶血性尿毒症症候群における尿沈さ所見

AU 山田清美, 川村尚久

SO 臨床病理レビュー特集

JN L4126A, ISSN 1345-9236 NO 125, PAGE 158-164, (20030430)

AB 溶血性尿毒症症候群(HUS)は急性腎不全, 微小血管障害性溶血性貧血, 血小板減少症を特徴とする疾患群である。HUSは各種原因によって発症するか, へロ毒素産生性大腸菌 O157 H7 (VTEC)感染後に発症するのか約90%を占める。VTEC感染児の数~10%にHUSが合併するとされている。VTEC感染患者において, 尿検査かHUSの腎障害重症度の指標や発症危険因子になり得るか検討した。併せて, 尿沈さに出現した上皮細胞の由来部位とへロ毒素の上皮細胞に対する直接障害を証明するため, 免疫組織染色を用いた検討と, HUSの発症機序を考察した。

TI 微生物検査の迅速・簡易化 「エハテスト VT1/2」によるへロ毒素の迅速検出

AU 松浦恒昭

SO シャパンフートサイエンス

JN Z0639A, ISSN 0368-1122 VOL 42 NO 4, PAGE 49-54, (20030405)

AB 標記のへロ毒素迅速検出用システムは, エハネセント波蛍光免疫測定法を原理とする測定システムである。同システムは, ペロ毒素 VT1 と VT2 の双方を同時に測定できる。同システムの検出限界 2ng/mL, 必要試料量 200  $\mu$ L, 測定時間 10 分て, 簡易, 迅速にペロ毒素を検出できる。同システム使用抗体の特異性, 食品試料における非特異反応, 腸管出血性大腸菌を接種した食品試料からのへロ毒素検出等を解説した。

TIEN Determination Methods for Vero Toxins Produced by Enterohemorrhagic Escherichia coli

AU 近藤文雄, 鈴木匡弘

SO J Mass Spectrom Soc Jpn

JN G0046A, ISSN 1340-8097 VOL 51 NO 1, PAGE 114-118, (20030201)

AB 腸管出血性大腸菌, へロ毒素(VT)及びその検査法(ラテックス凝集反応法, 培養細胞によるハイオアノセイ, ELISA 法, 免疫クロマトグラフィー, PCR 法及び血清学的検査法)を概観し, エレクトロスプレイイオン化-液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS)によるVTの同定法について考察した。PLRS-S カラムの液体クロ

マトグラフィーにおける移動相には2%酢酸含有のアセトニトリル/水(2:98及び90:10)を用いた。VT1及びVT2の質量スペクトルはVT産生遺伝子の構造から推定したアミノ酸配列の理論値によく一致し、本法がVT1及びVT2の識別と変異型の推定に有用なことを示した。

TI 大分県における下痢症由来大腸菌の病原性関連遺伝子の保有状況調査

AU 成松浩志, 緒方喜久代, 阿部義昭, 帆足喜久雄

SO 大分県衛生環境研究センター年報

JN F0932B, ISSN 0916-846X NO 29, PAGE 51-55, (20030115)

AB 下痢原性大腸菌の中で病原因子が不明な病原血清型大腸菌(EPEC)や腸管凝集付着性大腸菌(EAggEC)について、病原性の指標となるものを求め迅速な検査法を確立する研究を行った。これらの病原性に関連すると見られる遺伝子(eaeA, bfpA, aggR, astA)を標的にPCRスクリーニングを行い、大分県の下痢症患者由来の大腸菌における分布調査を行った。また、ヘロ毒素産生性大腸菌(VTEC)と関連するとされるエンテロヘモシリンについて病原因子、病原性関連遺伝子との相関を調べた。血清型と病原性関連遺伝子との関連が認められたものにO111, O157などが含まれていたか、血清型別不能株の中にも病原因子、病原性関連遺伝子を保有するものか多数存在した。

TI ヘロ毒素とLPSによるサイトカイン産生とケトライトによる阻害

AU 岩倉信弘, 中川少織, 小塩精一, 山本産男

SO 日本細菌学雑誌

JN F0920A, ISSN 0021-4930, CODEN NSKZAGVOL 58 NO 1, PAGE 297, (20030228)

TI O157のVero毒素のVero細胞内侵入機構について

AU 盛永直子, 野田公俊, 岩丸祥史, 三宅真実,

SO 日本細菌学雑誌

JN F0920A, ISSN 0021-4930, CODEN NSKZAG VOL 58 NO 1, PAGE 226, (20030228)

TI リアルタイムPCRによる病原微生物の検出

AU 向井博之

SO 日本農芸化学会誌

JN F0231A, ISSN 0002-1407, CODEN NNKAA VOL 77 NO 2, PAGE 158-161, (20030201)

AB 病原微生物の迅速な検出法としてリアルタイムPCRを紹介した。本手法の利点は、短時間で結果が得られる、プラトーになる前の増幅反応を観察して定量PCRが可能、キャリーオーバーコンタミネーションの可能性がなくなるなどが挙げられる。リアルタイム検出法として、インターカレーター法, TaqManプローブ法, Molecular Beacon法, サイクリンクプローブ法について概説した。その中で、特にサイクリングプローブ法による炭素菌のリアルタイム検出およびO-157ヘロ毒素遺伝子(VT1, VT2)の同時検出の例を紹介した。さらに、Hot Start PCRによるリアルタイム検出についても述べた。

TIEN Isolation and Serotypes of Vero Toxin-producing *Escherichia coli* (VTEC) from Pigeons and Crows

AU 福山正文, 大仲賢二, 坂田慎治, 伊藤武, 原元宣, 角野洋二, 甲斐明美, 尾畑佑魅, 渡辺忠男,

SO 感染症学雑誌

JN Z0760A, ISSN 0387-5911 VOL 77 NO 1, PAGE 5-9, (20030120)

AB ヒトのVero毒素産生性大腸菌(VTEC)感染症における感染源や感染経路を明らかにするため、1997年8月から1998年1月までの期間にハトは相模原市で、カラスは相模原市, 川崎市, 横浜市および東京都内で害鳥駆除のために捕獲した野鳥の腸管内容物を採材し、VTECの分離を試みたところ、以下の成績が得られた。1) 供試した521例中32例(6.1%)からVTECが分離された。その内訳において、ハトでは相模原市262例中25例(9.5%)

から、カラスでは相模原市 184 例中 7 例 (3.8%) からそれぞれ分離されたか、横浜市 11 例、川崎市 4 例および東京都内 60 例からは 1 例も分離されなかった。2) 分離された 33 株について毒素型別を行ったところ、VT1 産生株か 4 株 (6.5%)、VT2 産生株か 27 株 (88.7%)、VT1 と VT2 両毒素産生株か 2 株 (4.8%) であった。3) 分離株の血清型では、O78 H- に 10 株、次に O152 H- に 7 株、O153 H19 に 2 株、O164 H-、O128 H-、O164/O143 H- および O1 HUT に各 1 株が型別されたか、残り 10 株は型別不能であった。また、型別不能 10 株のうち、1 株は自家凝集が認められた。4) 供試した 33 株について *eaeA* を確認したところ、31 株 (93.9%) が保有していた。以上のことから、ヒト下痢症由来 VTEC の毒素型や血清型と一致する菌株がハトやカラスから分離されたことや病原性の発現に重要な関与が考えられる *eaeA* を高率に保有していたことから、ヒト VTEC 感染症の感染源の一つとしてこれらの鳥類も関与する可能性が考えられた。(著者抄録)

TIEN Antibiotic susceptibility pattern of *Escherichia coli* strains with verocytotoxin E coli-associated virulence factors from food and animal faeces

AU KLEIN G, BUELTE M

SO Food Microbiol

JN A0012B, ISSN 0740-0020 VOL 20 NO 1, PAGE 27-33, (200302)

AB 動物、人間の糞便や食物から分離したヘロ毒素生産に関連する毒性因子を持つ大腸菌 (I) 60 株の抗生物質 13 種に対する感受性を検討した。I は *vtx1*, *vtx2*, *eae* (EHEC または EPEC) または EHEC hly A 遺伝子等の毒性因子の少なくとも一つを保有していた。血清型と毒性因子および感受性パターンの間に関係は無かった。I はすべて、キノロン、ケンタマイシン、トリメトプリム/スルファメサキソール及びニトロフラントインに対する感受性が高かった。多薬剤耐性は認められなかった。セファロチン、テトラサイクリン、セファゾリン耐性菌が見出された。I は一般の大腸菌分離株よりも抗生物質感受性が高かった。

TI 病態生理に関する基礎的・臨床的研究の進歩 26 Peritubular capillary と尿細管間質障害

AU 大橋隆治

SO 医学のあゆみ

JN Z0649A, ISSN 0039-2359, CODEN IGAYAY 別冊 (1月20日), PAGE 101-103, (20030120)

AB 腎間質病変の進行における傍尿細管毛細血管 (PTC) の役割を概説した。1) ヒト腎間質病変発症における PTC の役割 (間質障害の仲介役としての PTC 糸球体病変で産生されたサイトカインが PTC 内皮細胞を刺激し血管内から間質への細胞浸潤を促す、直接的 PTC 障害 血管炎と PTC 障害 (ANCA 関連血管炎など) ・溶血性尿毒症症候群 (HUS) と PTC 障害 (病原性大腸菌のヘロ毒素の関与) ・高血圧と PTC 障害、2) PTC 障害と末期の腎臓 (腎不全への進展、病態モデル)、の順に述べた。PTC 障害の軽減が腎硬化病変の進展を阻止する可能性がある。

### 【糖鎖関連毒素の報告】

TI 病原性タンパク質除去装置の開発

AU 畑中研一, 宮川淳, 粕谷マリアカルメリタ, 松岡浩司, 名取泰博, 西川喜代孝, (JST-PRESTO)

SO 繊維学会予稿集

JN L1827A VOL 58 NO 2, PAGE 48, (20030611)

TIEN Structural Characterization of EMS16, an Antagonist of Collagen Receptor (GPIa/IIa) from the Venom of *Echis multisquamatus*

AU HORTI K, MIZUNO H, OKUDA D, MORITA T

SO Biochemistry

JN B0270B, ISSN 0006-2960, CODEN BICHAW VOL 42 NO 43, PAGE 12497-12502, (20031104)

AB EMS16 の構造-機能相関を調べた。1.9 Å分解能において決定された EMS16 の構造はヘテロ 2 量体であり、他の C 型レクチン様蛋白質の構造で観察されるように中央ループのトメイン交換を含む。クリカンの 1 部が観察され、サブユニット B の Asn21 における電子密度地図において N-アセチル-D-グルコサミンと同定された。EMS16 は糖蛋白質 Ia/IIa の I-トメインと相互作用する部位とされる凹表面に正に荷電した静電ポテンシャルパンチを持つ。

TI 病原性微生物に対する新しい糖鎖性医薬品の登場

AU 左一八, (静岡県大 薬)

SO Trends Glycoscience Glycotechnology

JN L1142A, ISSN 0915-7352, CODEN TGGLEE VOL 15 NO 81, PAGE 47-48, (20030102)

AB 毒素-糖鎖レセプター分子間相互作用に関する知見を元に毒素中和剤, 特に志賀毒素中和剤をデザインし, 化学合成し, これを治療剤として臨床に応用した研究論文を紹介した。Kitov 達が合成した 1 分子中に 10 本のレセプター糖鎖を含むテカマ STARFISH 及び Nishikawa 達が合成した Gb3 糖鎖を多数結合した水溶性カルボンランテントリマー-SUPER TWIG について紹介した。また, Paton 達のユニークな研究を紹介した。これらの研究成果を利用すれば, 抗微生物感染症薬としての糖鎖性医薬品の開発が可能であろう。

TI 生体を防御する分子ムチンを合成する インフルエンザウイルスの効果的阻害など様々な応用に期待

AU 村田健臣

SO 化学と生物

JN G0527A, ISSN 0453-073X, CODEN KASEAA VOL 41 NO 3, PAGE 145-147, (20030325)

AB ヒトには少なくとも 9 つのムチンコア蛋白質をコートする遺伝子があり, それらのムチンの膜結合型, 分泌型はアミノ酸の反復配列の数により多型を形成している。最初に, ムチンの主要糖鎖の構造, ムチンの物理的ハリア, インフルエンザやロタウイルスの可溶性レセプターとしての機能など, 生体防御機能を解説した。最近, ピロリ菌 (*Helicobacter pylori*) の生育阻害活性が報告されており, ムチンの生体防御分子としての重要性がますます注目されている。次に, これらの防御機能を示す人工ムチンの酵素・化学合成法の開発について述べた。最後に, 人工ムチンの 1 つの機能評価としてヒトインフルエンザウイルスの感染阻害効果を検討した結果について述べた。新たに開発した人工ムチンは水溶性を持つのでウイルス, 毒素などのレセプターとして有効と考えられた。

TI 生理活性ンアロ糖鎖の構造と機能に関する化学生物学的研究

AU 木曾真

SO 日本農芸化学会誌

JN F0231A, ISSN 0002-1407, CODEN NNKKA VOL 76 NO 12, PAGE 1157-1167, (20021201)

AB 2002 年度日本農芸化学会賞受賞の研究内容を総説した。細胞表層に存在する標題の糖鎖のうち, 糖脂質カンクリオシトの構造と合成の方法, 合成カンクリオシトの構造とそれらに対応するレセプター蛋白質について紹介した。次いで, インフルエンザウイルスが見分ける糖鎖と宿主域, 白血球接着分子「セクレチン」が認識する糖鎖の構造を解説した。さらに新しいシアル酸認識レクチン「シクレック」の高親和性リガントについて解説した。破傷風毒素のレセプターと構造生物学研究の成果にも言及した。

TI Gb3 糖鎖認識ペプチドの選択とアフィニティー解析

AU 笹尾祐貴, 榊見生, 三浦佳子, 小林一清

SO 高分子学会予稿集

JN Z0703B VOL 51 NO 14, PAGE 3671, (20020918)

TI 糖鎖高分子を用いた病原性タンパク質除去装置の開発

- AU 宮川淳, 粕谷マリアカルメリタ, 畑中研一, 松岡浩司,  
 SO 高分子学会予稿集  
 JN Z0703B VOL 51 NO 13, PAGE 3376-3377, (20020918)  
 写図3, 参3
- TIEN Complete Sequence and Organization of pBtoxis, the Toxin-Coding Plasmid of *Bacillus thuringiensis* subsp. *israelensis*  
 AU BERRY C, JONES A F, O'NEIL S, MURPHY L, QUAIL M A, HOLDEN M T G, PARKHILL J, BEN-DOV E, ZARITSKY A  
 SO Appl Environ Microbiol  
 JN A0427A, ISSN 0099-2240, CODEN AEMIDF VOL 68 NO 10, PAGE 5082-5095, (200210)
- AB 標記プラスミドの 127923bp 配列を完全決定し, 配列分析を行った。その結果, 6 つの既知毒素遺伝子に加えて, 約 60kDa の新たな Cyt 型毒素をコードする遺伝子を見つけた。その N 末端は既知 Cyt 毒素と相同性を有し, C 末端 280 アミノ酸残基は, *Clostridium botulinum* 神経毒などの細菌毒素で認められているモチーフに類似していた。この C 末端配列は毒素受容体糖鎖の認識に関わっているのではないかと推察した。また, pBtoxis に存在する遺伝子の多くは, 毒素産生以外の機能に関わっていると予測してきた。宿主の胞子形成や発芽に影響する可能性のある遺伝子, ペプチド抗生物質の産生・輸送に関わる一連の遺伝子などを見つけた。これらの結果について考察した。
- TIEN Food poisoning fungus and development of the test method which applied toxigenic receptor binding capacity and establishment of the evaluation method ( human science promotion foundation S )  
 AU 山本茂貴, 能谷進, 大久保勉, 他戸正成, 服部誠  
 SO 創薬等ヒューマンサイエンス研究重点研究報告書 平成 13 年度 第 3 分野  
 医薬品等開発のための評価方法の開発に関する研究 第 4 分野  
 稀少疾病治療薬等の開発に関する研究  
 JN N20022133, PAGE 94-101, (2002)
- AB 現在主要先進国で採用されている食品検査材料を対象とする公的または準公的な検査方法における欠点をなくした新たな食中毒菌の検査法の開発を目的に, 糖鎖認識機構を利用した画期的な検査法の開発およびその評価を行った。本年度は, 食中毒菌に対して選択的結合能を持つ糖ペプチドの検索を行った。また, 選択性向上のために選択的増殖抑制のある低分子物質の検索も行った。その結果, オホムチンから分離した糖ペプチドにサルモネラには結合せず, 病原性大腸菌および腸炎ヒブリオに特異的に結合することを見出した。今後この糖ペプチドをセンサーとして支持体に結合させ, 検査法として応用すると共に, 新たな糖ペプチドの検索を行う予定である。
- TI 膨化壊死毒素 CDT(cytolethal distending toxin)の結合性サブユニット CdtA と CdtC JN G0184A, ISSN 0037-1017, CODEN SEIKAQ  
 VOL 74 NO 8, PAGE 963, (20020825)
- TIEN Synthetic GPI as a candidate anti-toxic vaccine in a model of malaria  
 AU SCHOFIELD L, EVANS K, SIOMOS M-A, HEWITT M C, SEEBERGER P H USA  
 SO Nature (Lond)  
 JN D0193B, ISSN 0028-0836 VOL 418 NO 6899, PAGE 785-789, (20020815)
- AB 抗毒性ワクチンは有効な公衆衛生ツールとなるので, 抗クリコシルホスファチシルイノントール(GPI)ワクチン化が重症マラリアの *Plasmodium falciparum* かつ菌類モデルの病理と死亡を防御できる否かを決定するため探究した。配列 NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>-(Man α 1-2)6Man α 1-2Man α 1-6Man α 1-4GlcNH<sub>2</sub> α 1-6myo-イノントール

-1, 2-環状りん酸のマラリア原虫 GPI を化学合成し, キャリアと結合した後, マウスに免疫化した。受容動物はマラリアアントーシス, 肺水腫, 脳症候群及び死亡に対する実質上防御された。抗 GPI 抗体はマラリア原虫による炎症活性を中和した。従って, GPI は寄生虫起源の炎症性内毒素であり, マラリア性マウスの疾患パラメーターが毒素依存性であることを示した。GPI はヒトの病因と死亡に寄与すると推察した。合成 GPI はマラリアに対する原型炭水化物抗毒性ワクチンであった。

TI NMR によるタンパク質-リガント (ヘロ毒素タンパク質-Gb3 糖鎖) 結合様式の探究

AU 清水弘樹, HOMANS S W,

SO 日本農芸化学会大会講演要旨集

JN Z0677A OL 2002, PAGE 307, (20020305)

TI 「RNA 制限酵素」コリシン E5 の酵母細胞内での発現

AU 小川哲弘, 井上咲良, 正木春彦, 河野憲二

SO 日本農芸化学会大会講演要旨集

JN Z0677A OL 2002, PAGE 200, (20020305)

TI 耐塩性酵母のキラートキシン

AU 鈴木チセ

SO 日本醸造協会誌

JN F0481A, ISSN 0914-7314, CODEN NJKYES OL 97 NO 4, PAGE 257-264, (20020415)

AB 主として耐塩性酵母 *Pichia farinosa* が生産するキラートキシン (KT) の構造及び機能について解説した。漬物槽から分離したキラ酵母 *Debaryomyces hansenii* について述べ、鹿児島・川内で分離した *P. farinosa* の SM (salt mediated) KT の結晶構造, pH を中性にするとキラ活性がなくなる理由, キラー遺伝子 SMK1 を発現したときの *Saccharomyces cerevisiae* の致死性に関わっている SMK1 の部分, キラー感受性に必要な遺伝子 SPF (Sensitivity to *Pichia Farinosa*) 1, 分泌蛋白質の糖鎖付加に関与する SPF1 遺伝子産物 (Spf1p) 及び *spf1* 破壊株か SMKT 耐性になる理由を説明した。

TI 機能が多様なヘビ毒タンパク質はいかにして形成されたか?

AU 森田隆司

SO 日本応用酵素協会誌

JN X0253A, ISSN 0913-3348, CODEN NOKKEL O 36, PAGE 19-29, (2001)

AB ヘビ毒中に含まれている毒蛋白質に焦点を合わせて止血反応に影響を与える毒蛋白質の作用機構とその進化について概説した。まず血液凝固カスケード系及び血小板凝集を解説し、止血に影響を与えるヘビ毒由来の攻撃性蛋白質を紹介した。ヘビ毒由来の C 型レクチン様蛋白質, そのアミノ酸組成及び 3D トメインスワロピング現象のメカニズムなどを説明した。またヘビ毒由来の抗凝固蛋白質について単離した凝固 IX 因子・X 因子, 凝固 IX 因子及び凝固 X 因子結合蛋白質の性質を紹介した。更に凝固 IX 因子・X 因子分子のガンマカルボキシグルタミン酸トメイン結合サイトについて解説した。ヘビ毒由来の C 型レクチンの糖鎖認識トメイン (CRD) を含むヘテロ 2 量体ファミリーの蛋白質はそれぞれの機能が多様である。蛋白質分子の進化の過程で C 型 CRD という構造単位からトメインスワロピングにより二量体か形成し, それか機能の多様化に有効利用されている。

TIEN Sialic Acid and Glycobiology A Chemical Approach

AU ANDO T, ANDO H, KISO M

SO Trends Glycoscience Glycotechnology

JN L1142A, ISSN 0915-7352, CODEN TGGLEE OL 13 NO 74, PAGE 573-586, (20011102)

AB 化学的なアプローチは糖鎖生物学研究において不可欠である。化学的に合成された純粋な糖鎖や複合糖質は、生体内の様々な生理機能発現のための糖鎖構造や代謝経路を明らかにするために利用されてきた。本稿では、我々が合成シアロ糖鎖を用いて行った糖鎖生物学研究における最近の成果を、細胞の認識現象であるウィルス感染、細胞接着、および毒素とレセプター相互作用に焦点を当てて解説する。(著者抄録)

TIEN Antigenically Distinct Conformations of CXCR4

AU BARIBAUD F, EDWARDS T G, SHARRON M, DOMS R W, BRELOT A, HEVEKER N, ALIZON M, PRICE K, MORTARI F,  
SO J Virol

JN B0869A, ISSN 0022-538X, CODEN JOVIAM OL 75 NO 19, PAGE 8957-8967, (200110)

AB CXCR4 に対する一連のモノクローナル抗体(MAb)を用いて、初代及び軽質転換 T 細胞ないし初代 B 細胞上の CXCR4 はコンフォメーション的にかなり異なっていた。CXCR4 のコンフォメーション多様性は CXCR4 抗体の細胞型依存基質細胞由来因子 1 $\alpha$  に対する化学走化性阻止及び HIV-1 感染阻害を説明してきた。CXCR4 発現の研究に最も普遍的に使われている MAb 12G5 は、全ての初代細胞型上の CXCR4 サフポピュレーションのみを認識した。CXCR4 のコンフォメーションを変化させる因子は不明であったか、CXCR4 の糖鎖負荷、CXCR4 N 末端トメインの硫酸化ないし百日咳菌毒素感受性 G 蛋白質結合は関与していなかった。

TIEN Complete Amino Acid Sequence of Kaouthiagin, a Novel Cobra Venom metalloproteinase with Two Disintegrin-like Sequences

AU ITO M, SUZUKI M, HASHIMOTO K, TITANI K, MATSUI T, HAMAKO J, SAKURAI Y, MATSUMOTO M, FUJIMURA Y  
SO Biochemistry

JN B0270B, ISSN 0006-2960, CODEN BICHAW OL 40 NO 14, PAGE 4503-4511, (20010410)

AB カオウチアキンの一次構造をアミノ酸配列分析により決定した。カオウチアキンは 401 アミノ酸残基からなり、1 つの Asn 結合糖鎖を持つ。その配列はシスインテクリン様であり、Cys に富むトメインを含む。そのメタロプロテイナーゼ様トメインはメチンシンファミリーに高度に保存された亜鉛結合モチーフを持つ。カオウチアキンはシスインテクリン様トメインに HDCC 配列と Cys に富むトメインに RGD 配列を持つ。メタロプロテイナーゼ不活性化カオウチアキンは VWF 誘導血小板凝集に何ら効果を与えないか、コラーゲン誘導血小板凝集には阻害効果を示した。

TI 毒ヘビ血液に存在する 3 種のホスホリパーゼ A2 阻害タンパク質ファミリー

AU 井上晴嗣, 他田潔

SO 生化学

JN G0184A, ISSN 0037-1017, CODEN SEIKAQ OL 73 NO 2, PAGE 92-96, (20010225)

AB 中国マムシ(*Agkistrodon blomhoffii siniticus*) 血しょうからの分泌型ホスホリパーゼ sPLA2 に対し、特異性が全く異なる 3 種の同酵素阻害蛋白質(PLI)が存在することを明らかにし、PLI アルファ、PLI ヘータ、PLI ガンマと名付けた。本稿ではこれら 3 種の PLI の基本的性質(分子構造や特異性)、ほ乳類におけるホモロクの存在などについて概説した。現在、sPLA2 と直接結合し酵素活性を阻害することをか判明している PLA2 阻害蛋白質は、PLI アルファ、PLI ヘータ、PLI ガンマとそのホモロク以外は知られていない。これらの PLI は、PLA2 と結合するのに CRD(糖鎖認識部位)構造、LRR(ロイニンリノチリピート)構造、スリーフィンカー構造という全く異なる 3 種のモチーフをそれぞれ使い分けていることが判明している。

TIEN Relationship between structure and function of cholera toxin and scherichia coli enterotoxin  
Structural and functional similarities to ther toxins

AU 辻孝雄

SO 蛋白質 核酸 酵素

JN F0325A, ISSN 0039-9450, CODEN TAKKAJ OL 46 NO 4, PAGE 470-477, (20010310)



AB 外毒素は3種類に分類される。第1は毒素原性大腸菌(ETEC)の耐熱性毒素(ST)である。第2は黄色ふとう球菌の $\alpha$ 溶血毒で、細胞膜に孔を形成して細胞破壊する毒素である。第3は酵素活性と受容体結合のサブユニットAとBを持つAB型毒素である。標題コレラ毒素(CT)とETECの易熱性下痢毒素(LT-I及び-II)はAB型毒素に属する。AB型毒素はADPリホシル基トランスフェラーゼ活性を持つのでADP-リホシル化毒素(ADPRT)とも呼ばれる。CTとその類似毒素の結晶構造解析が行われ、毒素活性を持つサブユニットAと他のADPRとの構造と機能が明らかになってきた。さらに、受容体であるGM1カングリオシトに結合するサブユニットBとGM1の糖鎖の複合体の結晶構造解析も終了し、他の毒素のサブユニットBの発生学的な関連が明らかになってきた。本文ではCT及びLTの特徴とそれらの毒素活性発現機構について概説した。

TIEN Dimerization of snake venom protein generates a new function

AU 森田隆司

SO 蛋白質 核酸 酵素

JN F0325A, ISSN 0039-9450, CODEN TAKKAJ OL 46 NO 4, PAGE 463-469, (20010310)

AB 血液凝固や血小板凝集等の止血・血栓反応に対し直接影響を与えるヘビ毒由来の攻撃性蛋白質に焦点を合わせて、最近の知見をレビューした。本文では、血液凝固カスケードとヘビ毒由来攻撃蛋白質、ヘビ毒由来動物攻撃毒蛋白質、ヘビ毒由来抗凝固蛋白質、第IX因子-第X因子結合蛋白質(X-IXbp)の立体構造、3DトメインスワロピンクによるC型レクチン様蛋白質の多量化及びX-IXbp分子のG1aトメイン結合部位について説明した。

TI 21世紀に向けての獣医学 微生物からのアプローチ 乳酸菌によるanti-adhesion therapyの可能性

AU 戸羽隆宏, 向井孝夫

SO 獣医畜産新報

JN Z0652A, ISSN 0447-0192 NO 948, PAGE 582-585, (20000701)

AB 乳酸菌による病原菌の腸管上皮細胞への付着阻害に関する著者の研究成績を紹介した。腸管の上皮下組織のラミニンやコラーゲンへの付着に参与する乳酸菌のアトヘシンの分子構造とアトヘシンによる毒素原性大腸菌の付着阻害の可能性を示した。また糖鎖結合性を有する乳酸菌の選抜とそれらによる大腸菌やサルモネラ菌の付着阻害性ならびに抗菌物質生産性を有する菌株による病原菌の付着阻害に関する研究成果を述べた。

TIEN Isolated Ricin B-Chain-mediated Apoptosis in U937 Cells

AU HASEGAWA N, ODA T, KOMATSU N, MURAMATSU T, IMURA Y

SO Biosci Biotechnol Biochem

JN G0021A, ISSN 0916-8451, CODEN BBBIEJ VOL 64 NO 7, PAGE 1422-1429, (20000723)

AB 毒タンパク質リシン(タンパク質合成阻害作用を有するA鎖と細胞表層の糖鎖に結合するB鎖からなる)は、アポトーシス様細胞死をひき起こす。本研究において、レクチン機能を有する単離リシンCM-B鎖(還元カルホキシメチル化)も、U937細胞に対し、アポトーシス様のDNA断片化、および、核の形態変化をひき起こすことを見いだした。その作用発現にはリシンに比へ高濃度で長時間を要した。CM-B鎖によるアポトーシスはリシン同様、カスパーゼ阻害剤(Z-Asp-CH2-DCB)およびセリンプロテアーゼ阻害剤(DCI)により阻害された。細胞内膜輸送系に作用するBrefeldin Aも、両者に対して阻害作用を示した。一方、cycloheximide(CHA)は、CM-B鎖によるDNA断片化を増強したか、逆にリシンによるDNA断片化を阻害した。これらの結果から、CM-B鎖は、そのレクチン活性によりアポトーシスをひき起こしうるが、その機構は、リシンとは異なると推定される。(著者抄録)

TI 糖鎖をもつヒピリシル配位子の自己集合による糖クラスターの構築

AU 長谷川輝明, 松浦和則, 小林一清

SO 高分子学会予稿集

JN Z0703B VOL 48 NO 12, PAGE 3240-3241, (19990920)

AB 配位結合(遷移金属錯体)を骨格にもつ糖のクラスタ化が、レクチンによる分子認識能の向上に有用な方法であることを解説した。糖クラスタ化合物の合成法は、1)様々な糖鎖メチレンスぺーサを介して結合したヒピリノルリガントを相当するp-ニトロフェニル配糖体から6段階の反応を経て合成し、2)これを自己集合させてトリスヒピリノル鉄錯体を得た。錯体の確認は<sup>1</sup>H NMR, HPLC, などによる定性、円偏光二色スペクトル、分子動力学計算による立体配座解析により行った。ConA および RCA120 を用いた赤血球凝集阻害試験を行った結果、特異的なレクチンに対して  $[Fe(\alpha\text{-glc-bpy})_3]^{2+}$  および  $[Fe(\beta\text{-gal-bpy})_3]^{2+}$  の最小阻害濃度は単糖に比べて 1000 倍および 150 倍向上した。遷移金属錯体の特徴を以下に挙げた。1) 遷移金属錯体は構成要素を溶液中で混合するだけで自己集合的に糖クラスタ化合物を構築できるので、これまでの多段階の合成ステップを省略できる、2) 遷移金属錯体はレトノクス活性や蛍光性などによる分子認識能を有するので、糖認識細胞や毒素などを特異的に検出する各種センサシステムへの応用が期待できる。

TIEN Structure-Based Exploration of the Ganglioside GM1 Binding Sites of Escherichia coli Heat-Labile Enterotoxin and Cholera Toxin for the Discovery of Receptor Antagonists

AU MINKF W E, ROACH C, HOL W G J, VERLINDE C L M J,

SO Biochemistry

JN B0270B, ISSN 0006-2960, CODEN BICHAW VOL 38 NO 18, PAGE 5684-5692, (19990504)

AB 標題毒素アナンタコニスト設計のため、これら毒素天然受容体であるカングリオン GM1 の末端糖鎖を解析した。35 種のカラクトース誘導体を ELISA 分析し、22 種がカラクトース自身より高いエンテロトキシン親和性があることを明らかにした。Kd 値や IC50 で、m-ニトロフェニル  $\alpha$ -カラクトシドが親和性が最大であることを示唆した。得られた結合データと構造情報の解析は更なる設計発展に繋がると考察した。

TIEN Basis research of the next generation medical supply development by the organism recognition sugar chain Basic research of next generation medical supply development by organism recognition sugar chain

AU 鈴木康夫

SO 生体認識機能を持つ新糖鎖素材の創製に関する地域基盤研究 平成8年度

科学技術総合研究委託費地域先導研究研究成果報告書

JN N19991174, PAGE 41-50, (1997)

AB 感染症にかかわる糖鎖、さらに炎症や癌転移に関わる糖鎖を明らかにすることを目的に、1) インフルエンサウイルスが認識する宿主細胞糖鎖性受容体の解析、2) インフルエンサウイルスの変異を克服する抗インフルエンサ薬開発の基盤研究、3) 病原性大腸菌(O-157)が産生する毒素(ヘロトキシン)の神経系への影響およびそのレセプターについて、4) 炎症、癌転移に関わる脈管系接着分子(セレクチンファミリー)の糖鎖リガント構造の解析、などを行った。

TIEN Fullerene Glycoconjugates

AU 八代有弘, 西田芳弘, 大野正富, 小林一清

SO 化学と工業

JN F0107A, ISSN 0022-7684, CODEN KAKTAF VOL 52 NO 4, PAGE 496-499, (19990401)

AB 新しい機能性分子の創製を目指す研究として、性質の全く異なる 2 種の機能性分子、すなわち水に溶けないフラーレンと水にしか溶けない糖鎖に着目した。糖鎖は、分子の水素結合による認識を特徴とし、フラーレンは長い共役系を有し、特徴的な球面構造を有する。この 2 つの異質分子を結合させた糖鎖結合フラーレン (Fullerene Glycoconjugates) について、一般的合成法、構造と性質、今後の展望について紹介した。糖鎖の認識信号としての機能と、フラーレンの一重項酸素の発生による生物毒性発現を利用して、特定の毒素蛋白質、ウイルス、細菌と結合して一重項酸素によって無毒化する Catch and Kill の機能性物質を目指している。

TIEN cDNA Cloning of Lactosylceramide Synthase and Application to Treatment of Infectious Disease

AU 瀧沢稔, 野村知子

SO Bio Ind

JN Y0746A, ISSN 0910-6545 VOL 16 NO 4, PAGE 34-41, (19990412)

AB スフィンゴ糖脂質は様々な生理作用を持っている複合脂質である。近年, その一部が細菌あるいは細菌の産生する毒素の受容体であることが明らかとなってきた。筆者らは, 糖脂質合成の鍵酵素であるラクトシルセラミト合成酵素の精製とクローニング, それを利用した糖脂質合成の検討を行っている。本稿では, 筆者らの研究を紹介するとともに細菌感染における糖脂質の役割について述べる。(著者抄録)

TI 微生物感染と糖質

TIEN Microorganisms Infections and Glycoconjugates

AU 橋本博之, 山下亜希子, 片山千栄, 亀井麻直

SO 杉山産業化学研究所年報

JN L0886A, ISSN 0914-4455 VOL 1998, PAGE 13-34, (199902)

AB 微生物感染におけるオリゴ糖認識と, これを利用したきつ抗的病原体接着防止法につき論じた。消化管常在乳酸菌の糖鎖認識蛋白質を大量発現させて消化管に定着を促進する試みやへロ毒素の認識する糖鎖 Gb3 を結合させた化合物による毒素除去, 宿主のシアル酸含有糖鎖と結合する血球凝集素とウイルス出芽の際にその結合を切断するシアリダーゼをスパイク蛋白質として持つ A 型インフルエンザウイルスのシアル酸含有糖鎖に対する抗体の利用, マラリア原虫やトリパノソーマ感染時の糖鎖認識などにつき述べた。

TIEN Application of glycosidases in the synthesis of complex carbohydrates

AU CROUT D H G, CRITCHLEY P, MUELLER D, SCIGELOVA M, SINGH S, VIC G

SO Spec Publ R Soc Chem

JN B0186B, ISSN 0577-618X NO 246, PAGE 15-24, (1999)

AB 細菌感染の大半は細胞や粘膜表面への病原細菌の接着によって始まるか, 極く例外的に接着が炭水化物特異的なものがある。例えば Shiga トキシンに対する受容体はクロホトリオースである。その他いくつかの接着蛋白質と炭水化物について例を示した。糖鎖生物学の問題点をクロホトリオースの化学合成を概観することで強調した。2つの主な研究法として自然生物合成 Leloir 経路及びクリコシターゼによる触媒作用のいわゆる逆加水分解に基づく方法を解説した。

20030619

以降は雑誌/図書に掲載された論文となりますので、  
P 38-46の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。