

の機能に関する検討。第 34 回北海道病理談話会 病理分科会、2001 年、札幌

- 16) 駒込 理佳、西原 広史、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎：JC virus capsid protien VP1 の糖脂質、糖蛋白質への結合。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜
- 17) 逸見 千寿香、岩田 博司、駒込 理佳、佐藤 真実、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎：JC virus (JCV) VP1 による外来遺伝子 packaging 効率の検討。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜
- 18) 遠藤 秀一、岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、田中 伸哉、長嶋 和郎：JC virus (JCV) agnoprotein は tubulin 結合蛋白質である。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜
- 19) 岡田 由紀、澤 洋文、遠藤 秀一、田中 伸哉、梅村 孝司、長嶋 和郎：JC virus (JCV) agnoprotein の核移行の検討。第 24 回 日本分子生物学会、2001 年、横浜
- 20) 岡田 由紀、澤 洋文、遠藤 秀一、田中 伸哉、梅村 孝司、長嶋 和郎：JC virus (JCV) agnoprotein (agno)の核内外移行シグナルとリン酸化部位の同定。第 37 回 日本ウイルス学会 北海道支部会総会、2001 年、札幌
- 21) 岡田 由紀、澤 洋文、高井 裕之、原田 直樹、門内 由美、渡部 美穂、長嶋 和郎、池田 恭治、本山 昇：Chk2 ノックアウトマウスにおける自然発癌の解析。第 61 回 日本癌学会、2002 年、東京
- 22) 岩田 博司、大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎：神経系特異的な複製活性を示す JC ウイルス DNA 増幅機構の解明。第 75 回 日本生化学会、2002 年、京都
- 23) 仙葉 眞吾、逸見 千寿香、岡田 由紀、遠藤 秀一、佐藤 真実、澤 洋文、長嶋 和郎：JC ウイルス virion 形成における Agnoprotein の機能の解析。第 75 回 日本生化学会、2002 年、京都
- 24) 仙葉 眞吾、澤 洋文、岡田 由紀、長嶋 和郎：JC ウイルス転写調節領域に結合する神経系細胞特異的蛋白質の同定。第 50 回 日本ウイルス学会、2002 年、札幌
- 25) 岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、遠藤 秀一、田中 伸哉、長嶋 和郎：JC ウイルス agnoprotein の局在とウイルス粒子の細胞内輸送に関する検討。第 50 回 日本ウイルス学会、2002 年、札幌
- 26) 岡田 由紀、澤 洋文、大場 靖子、遠藤 秀一、田中 伸哉、長嶋 和郎：JC ウイルス agnoprotein の局在とウイルス粒子の細胞内輸送に関する検討。第 6 回 日本神経ウイルス研究会、2002 年、静岡
- 27) 岡田 由紀、澤 洋文、高井 裕之、原田 直樹、門内 有美、渡部 美穂、長嶋 和郎、池田 恭治、本山 昇：Chk2 ノックアウトによるマウスにおける自然発癌の解析。第 61 回日本癌学会総会 2002 年、東京
- 28) 逸見 千寿香、岩田 博司、駒込 理佳、佐藤 真実、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋和郎：吸着阻害活性を指標とした JC virus 認識膜タンパクの同定。第 25 回 日本分子生物学会、2002 年、横浜
- 29) 山本 晋、岩田 博司、澤 洋文、長嶋 和郎：定量的 real time RT-PCR 法を用いた JC ウイルス蛋白 mRNA の発現量の経時的検討。第 38 回 日本ウイルス学会 北海道支部会総会、2002 年、札幌
- 30) 澤 洋文、駒込 理佳、田中 伸哉、澤 洋文、長嶋 和郎：JC ウイルス受容体の同定。第 92 回日本病理学会総会 2003 年、福岡
- 33) 近井 佳奈子、岩田 博司、逸見 千寿香、大場 靖子、田矢 洋一、澤 洋文、長嶋 和郎：JC virus と初期細胞応答。第 92 回日本病理学会総会 2003 年、福岡
- 34) 山本 晋、澤 洋文、岩田 博司、岡田 由紀、長嶋 和郎：リアルタイム RT-PCR 法を用いた JC ウイルスの動態解析。第 44 回日本神経病理学会 2003 年、名古屋
- 35) 澤 洋文、駒込 理佳、田中 伸哉、長嶋 和郎：JC ウイルス外郭蛋白質 VP1 は糖脂質と糖蛋白質の糖鎖に結合する。第 44 回日本神経病理学会 2003 年、名古屋
- 36) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎：siRNA を用いた JC virus 関連蛋白質の発現抑制。第 44

回日本神経病理学会 2003年、名古屋

- 37) 仙葉 慎吾、長嶋 和郎、大場 靖子、澤 洋文：JC virus の神経親和性を規定する転写因子。第44回日本神経病理学会 2003年、名古屋
- 38) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎：siRNA を用いた JC virus の感染抑制効果。第83回北海道医学大会 病理分科会 2003年、札幌
- 39) 屈 秋民、澤 洋文、仙葉 慎吾、鈴木 忠樹、岡田 由紀、逸見 千寿香、津田 真寿美、田中 伸哉、長嶋 和郎：JC ウイルス核内移行のメカニズムの解析。第83回北海道医学大会 病理分科会 2003年、札幌
- 40) 澤 洋文、岡田 由紀、仙葉 慎吾、小瀬 眞吾、今本 尚子、田中 伸哉、長嶋 和郎：JC virus agnoprotein facilitates the nuclear egress of JC virus. (シンポジウム：ウイルス感染と細胞応答) 第76回日本生化学会大会 2003年、横浜
- 41) 仙葉 慎吾、澤 洋文、岡田 由紀、長嶋 和郎：Investigation of neural-specific protein that binds to JC virus (JCV) transcriptional control region. 第76回日本生化学会大会 2003年、横浜
- 42) 鈴木 忠樹、澤 洋文、岡田 由紀、大場 靖子、仙葉 慎吾、長嶋 和郎：I: Investigation of JC virus agnoprotein interacting protein, FEZ1. 第76回日本生化学会大会 2003年、横浜
- 43) 屈 秋民、澤 洋文、鈴木 忠樹、仙葉 慎吾、逸見 千寿香、津田 真寿美、岡田 由紀、田中 伸哉、長嶋 和郎：JC virus-like particle (VLP)を用いた virion の核内移行の解析。第39回日本ウイルス学会支部総会 2003年、札幌
- 44) 澤 洋文、屈 秋民、仙葉 慎吾、鈴木 忠樹、長嶋 和郎：Virus-like particle (VLP)を用いた JC ウイルス粒子核内移行の解析。(ワークショップ：感染の細胞生物学) 第51回日本ウイルス学会総会 2003年、京都
- 45) 大場 靖子、澤 洋文、長嶋 和郎：siRNA を用いた JC virus の感染抑制効果。第51回日本ウイルス学会総会 2003年、京都

〔知的所有権の取得状況〕

1. 特許取得

JC ウイルス agno を対象とした PML の治療 (特願 2001-356836 号)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

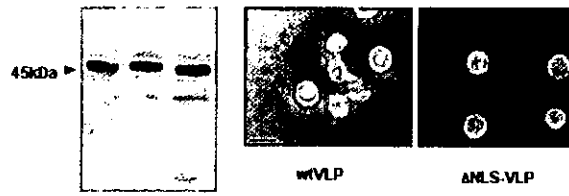


图 1

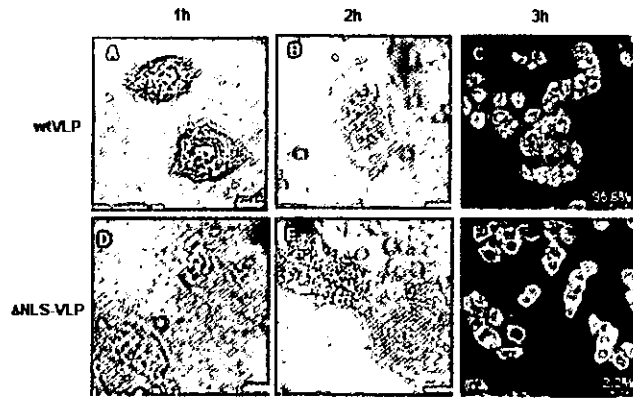


图 2

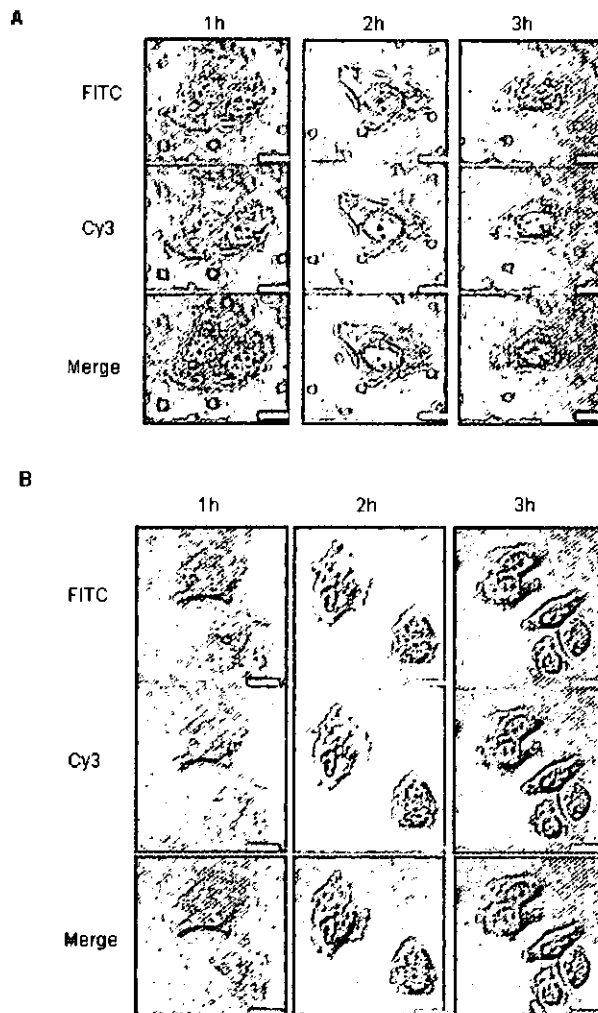


图 3



图4

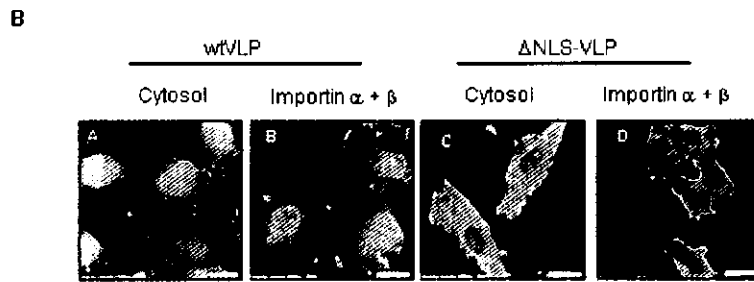
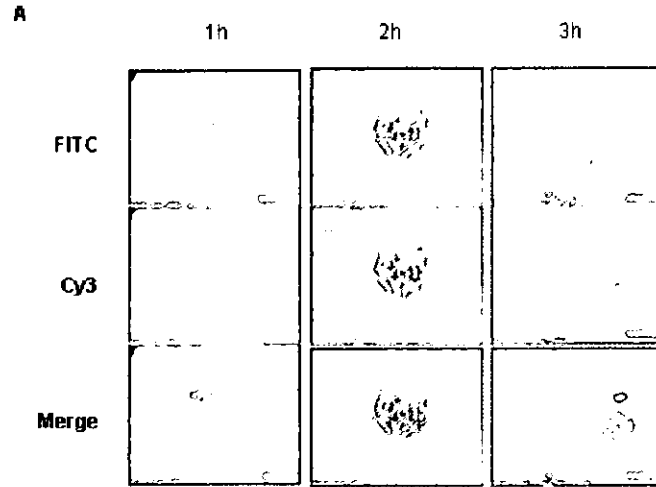
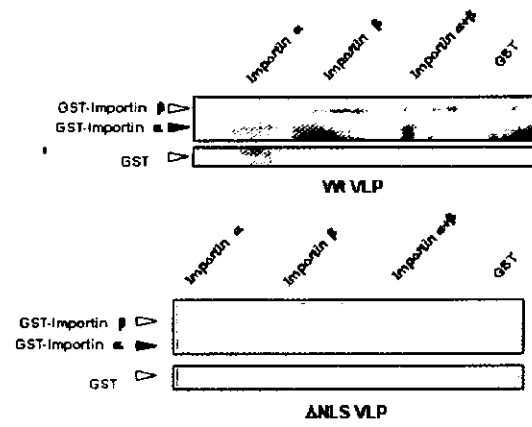


图5



IB: α-VP1

图6



图7

# 進行性多巣性白質脳症 (PML) の核内ウイルス封入体形成メカニズム

～ウイルス粒子形成は、DNA 複製と連動しているか?～

班 員：保井 孝太郎 (東京都神経科学総合研究所・微生物研究部門)  
研究協力者：尖戸-原 由紀子 (東京都神経科学総合研究所・微生物研究部門)

## [研究要旨]

進行性多巣性白質脳症 (PML) では、JC ウイルス (JCV) が感染細胞の核内封入体として認められる。JCV 粒子外殻 (カプシド) は、major カプシド蛋白 VP1 と、minor カプシド蛋白 VP2、VP3 から構成される。昨年我々はこれらの蛋白が何らかの核内構造に集積し、これを足場に効率よく粒子形成することを報告した。しかし、こうした核内構造に集積するためのウイルス側の機能アミノ酸配列はまだ同定されていない。そこで我々は、カプシド蛋白とその変異体を COS-7 細胞で強制発現し、これらの核内での局在を共焦点顕微鏡で解析した。

VP1 蛋白は単独では核と細胞質に分布するが、VP2 蛋白または VP3 蛋白のいずれか一方が共発現すると、協調して効率よく核に移行し、核内構造に集積する。共焦点顕微鏡による観察から、カプシド蛋白は核膜近傍の核内ポディーに集積し、核マトリックスに沿ってその分布を広げると考えられた。Minor カプシド蛋白 VP2 および VP3 に集積に関与する機能シグナルがあると推測し、これを同定するために VP2 と VP3 共通の C 末端配列に存在する塩基性アミノ酸に富んだ 2 種のクラスター (Cluster 1 と Cluster 2) を欠失させた。Cluster 1 は SV40 核移行シグナル (NLS) と、Cluster 2 は SV40 DNA binding domain とほぼ同一の配列である。Cluster 2 欠失 VP2/VP3 と共発現すると、VP1 は核内でびまん性に分布した。C 末端 34 残基 (Cluster 1、Cluster 2 を含む) 欠失 VP2/VP3 と共発現すると、VP1 は核と細胞質に分布した。この結果、カプシド蛋白の細胞質から核への移行と、核マトリックス様構造への集積は互いに独立したプロセスであると考えられる。VP1 が核に限局して発現するには VP2 と VP3 共通の C 末端 34 残基が、核内構造に集積するには Cluster 2 配列 (KRRSRSSRS) が必要であることが明らかになった。Cluster 2 は JCV においても DNA binding domain である可能性が高いことから、核内ドメインには複製した JCV ゲノム DNA が存在し、これを標的にカプシド蛋白が集積して子ウイルス粒子を産生すると推測している。

Cooperative Localization of Major and Minor Capsid Proteins to Distinct Subnuclear Domains for Assembly into Virions.

Does capsid assembly occur relationally to viral DNA replication at the same subnuclear domains?

Yukiko SHISHIDO-HARA and Kotaro YASUI

Department of Microbiology, Tokyo Metropolitan Institute for Neuroscience

## ABSTRACT

Human polyomavirus JC (JCV) replicates in the nuclei of infected cells. Here, we examined functions of minor capsid proteins in virion assembly. The major capsid protein VP1, minor capsid proteins VP2 and VP3, and a regulatory protein called agnoprotein were co-expressed from a polycistronic expression vector in COS-7 cells. We found that VP1 accumulated to distinct subnuclear domains in the presence of VP2, VP3 and agnoprotein, while VP1 expressed alone distributed both in the cytoplasm and the nucleus

more diffusely. Mutation analysis revealed that discrete intranuclear accumulation of VP1 requires the presence of either VP2 or VP3. The C-terminal sequences of VP2 and VP3 contain two basic regions, GPNKKKRRK (Cluster 1) and KRRSRSSRS (Cluster 2), which correspond to a nuclear localization signal (NLS) and a DNA binding domain (DBD) of SV40, respectively. Deletion of Cluster 2 did abolish the accumulation of VP1 to distinct subnuclear domains. Deletion of the C-terminal 34 residues of VP2/VP3, including both Cluster 1 and Cluster 2, caused VP1 to localize both in the cytoplasm and the nucleus. Since capsid assembly occurs at discrete subnuclear structures at inner periphery of the nucleus, these results indicate that the C-terminal sequence of VP2/VP3 is essential for nuclear transport and accumulation of VP1 to the distinct subnuclear domains for efficient assembly into virions.

## [はじめに]

PMLはJCウイルス感染による脱髄疾患である。感染 oligodendrocyte では、球状または管状の形態をしたウイルスが、核内封入体として認められる。JCウイルス粒子外殻(カプシド)は、majorカプシド蛋白VP1とminorカプシド蛋白VP2およびVP3から構成され、これらの蛋白は宿主細胞の核内構造を足場に効率よく粒子形成する。しかし、細胞質で合成されるこれらの蛋白が核へ移行した後、どんなメカニズムで核内構造に集積するのか未だ明らかでない。そこで我々は、minorカプシド蛋白VP2およびVP3のC末端領域の配列に着目しこれを解析した。

## [目的]

本研究は、進行性白質脳症(PML)の核内ウイルス封入体形成機序を解明し、これに引き続く細胞変性と脱髄の機序を理解することを目的とする。

## [材料と方法]

- 1) 発現系: JCVは培養系での増殖効率が低く、約一ヶ月の培養期間を要するわりに収率もよくない。この障害を克服するため、JCV Tokyo-1株のゲノムフラグメントをpcDL-SRα296に組み込み、発現ベクターAVP231-SRαを作成した。既に報告したように、AVP231-SRαは複数のウイルス遺伝子を組み込んだ発現ベクターで、ベクター由来のRNAはウイルス本来のスプライス・サイトでスプライシングされ、majorおよびminorカプシド蛋白の発現比がウイルス本来の発現比に類似した制御をうけることが期待される。またAVP231-SRαを鋳型に、VP2とVP3に共通したC末端領域に存在するCluster 1、Cluster 2配列上流の1アミノ酸をSTOPコドンに置換した変異ベクター(STOP-1、STOP-2)も作成した。これらのベクターはlipofectamine plus (Gibco)でCOS-7細胞に導入した。
- 2) 共焦点顕微鏡法: 発現ベクターを導入したCOS-7細胞はtissue culture glass slide (Falcon)で培養し、トランスフェクション72時間後、2%パラフォルムアルデヒド固定し、蛍光抗体法で共焦点顕微鏡を用いて観察した。

## (倫理面への配慮)

JCVに関する実験は、遺伝子組み換え実験に関する倫理委員会の承認のもと、P2実験室で行った。

## [結果]

### (1) Majorカプシド蛋白VP1の核内分布

AVP231-SRαは複数のウイルス後期遺伝子(agnoprotein、VP1、VP2、VP3)とイントロンを含むゲノム断片を組み込んだ発現ベクターである(図1左)。これをCOS-7細胞に導入すると、約98%の陽性細胞で核に局限したVP1の発現が認められた。陽性細胞には、核全体にほぼ均一なびまん性のVP1分布を呈する細胞と、ドット状またはひも状に核内構造での集積を示す細胞の2種が存在した。後者を詳細に観察すると、核膜近傍でVP1蛋白はドット状に強く集積し、核中心部へとひも状に分布を広げる像が特徴的であった(図1右)。生きた細胞では、核内ボディー、核マトリックス等の構造が、細胞周期に伴ってダイナミックに構成・破壊を繰り返す。これより、VP1蛋白も生細胞の核内で

ダイナミックにその局在を変化させ、分裂間期に核膜近傍の核内ポディーに集積し、核マトリックスに沿って核内部へと分布を広げていると考えられた。

## (2) Minor カプシド蛋白 VP2/VP3 の C 末端領域の機能

VP1 蛋白は単独では核と細胞質に分布するが、VP2 または VP3 蛋白のいずれか一方が共発現すると、協調して効率よく核に移行し、核内構造に集積する。VP2 と VP3 には集積に関与する機能配列があると推測し、両者共通の C 末端領域に注目した。C 末端領域には、塩基性アミノ酸に富んだ 2 種の配列、GPNKKKRRK (Cluster 1) と KRRSRSSRS (Cluster 2) が存在する (図 2A)。Cluster 1 は SV40 核移行シグナル (NLS) と、Cluster 2 は SV40 DNA binding domain とほぼ同一の配列である。そこで我々は、この領域の一アミノ酸を STOP コドンと置換した 2 種の変異体 (STOP-1、STOP-2) を作成した。STOP-1 は、Cluster 2 配列 N 末端の lysine を STOP コドンと置換したものである。VP2/VP3 の C 末端配列は VP1 の N 末端配列と frame をシフトして重なっているため、VP1 のアミノ酸配列も一残基が変位している。STOP-2 は、VP2/VP3 の C 末端から 34 番目のアミノ酸を STOP コドンに置換したもので、Cluster 1 と Cluster 2 を含む C 末端領域が発現されない。STOP-1 を置換した Cluster 2 欠失 VP2/VP3 と共発現すると、VP1 は核全体にびまん性に分布した (図 2B)。STOP-2 を置換した C 末端 34 残基 (Cluster 1、Cluster 2 を含む) 欠失 VP2/VP3 と共発現すると、VP1 は単独で発現した時と同様に、核と細胞質に分布した (図 2C)。この結果から、VP1 が核に局限して発現するには VP2 または VP3 の C 末端配列 34 残基が必要であり、核内ポディーおよび核マトリックス様構造に集積するには Cluster 2 配列 (KRRSRSSRS) が必要であることが明らかになった。

## [考 察]

JC ウイルスは、核膜近傍の核内ポディーで子ウイルスを産生し、核マトリックスに沿って核内での分布を広げると推測される。カプシド蛋白の核内構造集積に関与する Cluster 2 配列は、SV40 とのホモロジーから DNA binding domain である可能性が高い。これより、カプシド蛋白が集積する核内ポディーには複製した JCV ゲノム DNA が存在し、これを標的にカプシド蛋白が集積して、子ウイルス粒子が産生すると考えている。

## [結 論]

本研究から、minor カプシド蛋白 VP2 と VP3 の C 末端配列が、カプシド蛋白の細胞質から核への移行と、核内構造での集積に必須であることが明らかになった。

## [参考文献]

- 1) Clever J., Kasamatsu H.: Simian virus 40 Vp2/3 small structural proteins harbor their own nuclear transport signal. *Virology*. 1:78-79, 1991
- 2) Dean D. A., Li P. P., Lee L. M., Kasamatsu H.: Essential role of the Vp2 and Vp3 DNA-binding domain in simian virus 40 morphogenesis. *J Virol*. 69: 1115-1121, 1995
- 3) Gharakhanian E., Kasamatsu H.: Two independent signals, a nuclear localization signal and a Vp1- interactive signal, reside within the carboxy-35 amino acids of SV40 Vp3. *Virology*. 178: 62-71, 1990
- 4) 益子仁, 中村健, 篠崎正彦, 荒木和子, 藤井良知, 保井孝太郎, 萩原博: JC ウイルスの血清疫学的研究— 1 東京地方における年齢別抗体保有状況ならびに地域抗体保有状況について. *帝京医学雑誌* 5: 299, 1982
- 5) Matsuda M., Jon M., Yasui K., Nagashima K.: Genetic characterization of JC virus Tokyo-1 strain, a variant oncogenic in rodents. *Virus Res*. 7:159-168, 1987.
- 6) Shinohara T., Matsuda M., Yasui K., Yoshiike K.: Host range bias of the JC virus mutant enhancer with DNA rearrangement.

Virology. 170: 261-263, 1989

- 7) Shishido-Hara Y. and Nagashima K. Synthesis and Assembly of Polyomavirus Virions. In Khalili, K. and Stoner, G. L. eds., The Human Polyomaviruses: Molecular and Clinical Perspectives John Wiley & Sons Inc. New York 2001
- 8) Shishido-Hara Y., Hara Y., Larson T., Yasui K., Nagashima K., Stoner G. L.: Analysis of Capsid Formation of Human Polyomavirus JCV (Tokyo-1 strain) by a Eukaryotic Expression System: Splicing of Late RNAs, Translation and Nuclear Transport of Major Capsid Protein VP1, and Capsid Assembly J. Virology 74: 1840-185, 2000
- 9) Shishido Y., Nukuzuma S., Mukaigawa J., Morikawa S., Yasui K., Nagashima K.: Assembly of JC virus-like particles in COS7 cells J Med Virology 51: 265-272, 1997
- 10) 穴戸由紀子: 遺伝子組み換えによる JC virus 偽ウイルス粒子の作成 北海道医学雑誌 71:573-583, 1996

#### [研究発表]

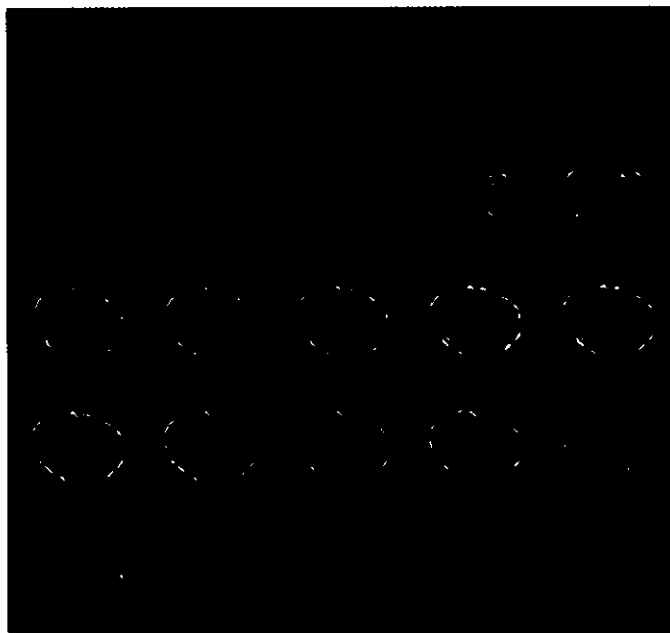
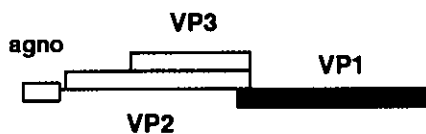
##### 1. 論文発表

- 1) Shishido-Hara Y., Ichinose S., Higuchi, K., Hara, Y., Yasui K.: Nuclear Transport and Assembly of Human Polyomavirus JC Capsid Proteins: Cooperative Localization of Major and Minor Capsid Proteins to Distinct Subnuclear Domains for Assembly into Virions. Submitted.
- 2) Ishikawa T., Shibuya K., Yasui K., Mitamura K., Ueda S.: Expression of hepatitis C virus core protein associated with malignant lymphoma in transgenic mice. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 26: 115-124, 2003
- 3) Kojima A, Yasuda A, Asanuma H, Ishikawa T, Takamizawa A, Yasui K, Kurata T.: Stable high-producer cell clone expressing virus-like particles of the Japanese encephalitis virus e protein for a second-generation subunit vaccine. J Virol. 77: 8745-8755, 2003
- 4) Zhao Z, Wakita T, Yasui K: Inoculation of plasmids encoding Japanese encephalitis virus PrM-E proteins with colloidal gold elicits a protective immune response in BALB/c mice. J Virol. 77: 4248-4260, 2003
- 5) Kato T, Miyamoto M, Date T, Yasui K, Taya C, Yonekawa H, Ohue C, Yagi S, Seki E, Hirano T, Fujimoto J, Shirai T, Wakita T.: Repeated hepatocyte injury promotes hepatic tumorigenesis in hepatitis C virus transgenic mice. Cancer Sci. 94: 679-685, 2003
- 6) Kato T, Miyamoto M, Furusaka A, Date T, Yasui K, Kato J, Matsushima S, Komatsu T, Wakita T.: Processing of hepatitis C virus core protein is regulated by its C-terminal sequence. J Med Virol. 69: 357-366, 2003
- 7) An J, Zhou DS, Kawasaki K, Yasui K.: The pathogenesis of spinal cord involvement in dengue virus infection. Virchows Arch. 442: 472-481, 2003

##### 2. 学会発表

- 1) 穴戸-原 由紀子、保井 孝太郎  
JC ウイルスカプシド蛋白の核移行と粒子形成。第51回日本ウイルス学会 平成15年(2003年)10月 京都
- 2) 穴戸-原 由紀子、市野瀬 志津子、原 嘉信、保井 孝太郎  
進行性多巣性白質脳症(PML)の核内ウイルス封入体形成メカニズム -マイナーカプシド蛋白 VP2/VP3の機能。第44回日本神経病理学会 平成15年(2003年)5月 名古屋





【図1】

【図1】

左：発現ベクターAVP231-SRαの構造。AVP231-SRαは、複数のウイルス遺伝子 (agnoprotein、VP1、VP2、VP3) を組み込んだ発現ベクターである。ベクター由来のRNAはウイルス本来のスプライス・サイトでスプライシングされ、major および minor カプシド蛋白の発現比がウイルス本来の発現比に類似した制御をうけることが期待される。

右：AVP231-SRα導入細胞でのVP1蛋白の核内分布。VP1は、agnoprotein、VP2/VP3の発現下では、核内でドット状 (speckles) またはひも状 (strands) の核内分布パターンを示した。これより、核内ポディーまたは核マトリックスに沿ってVP1が核内での分布を広げていると推測された。

【図2】

A：変異ベクターにおけるSTOPコドン導入部位。VP1蛋白の局在に關与するVP2/VP3蛋白C末端配列の機能を調べるために、2種の変異ベクター (STOP-1、STOP-2) を作成した。STOP-1導入によりVP2/VP3のC末端配列 Cluster 2 (KRRSRSSRS) が、STOP-2導入により Cluster 1 と Cluster 2 を含むC末端34残基が発現しない。

B：STOP-1変異ベクターの構造とウイルス蛋白の局在。Cluster 2を欠失すると、VP1とVP2/VP3は核でびまん性に分布し、明らかな核内構造への集積は認めなかった。Agnoproteinの局在に著編はなかった。

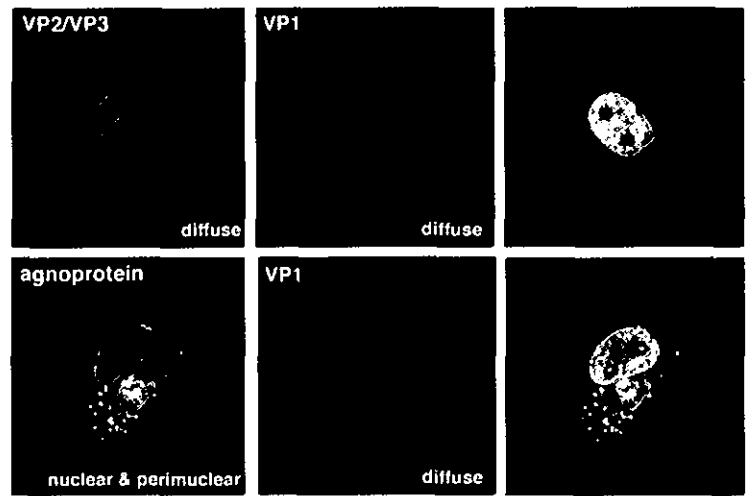
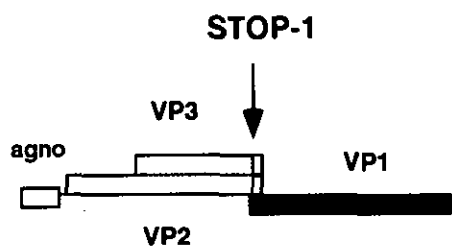
C：STOP-2変異ベクターの構造とウイルス蛋白の局在。Cluster 1とCluster 2を含むC末端34残基を欠失すると、VP1は核と細胞質に分布した。欠失配列が抗体による認識領域を含むため、VP2/VP3は検出できなかったが、細胞質にも分布していると推測される。Agnoproteinの局在に著編は認めなかった。

**A**



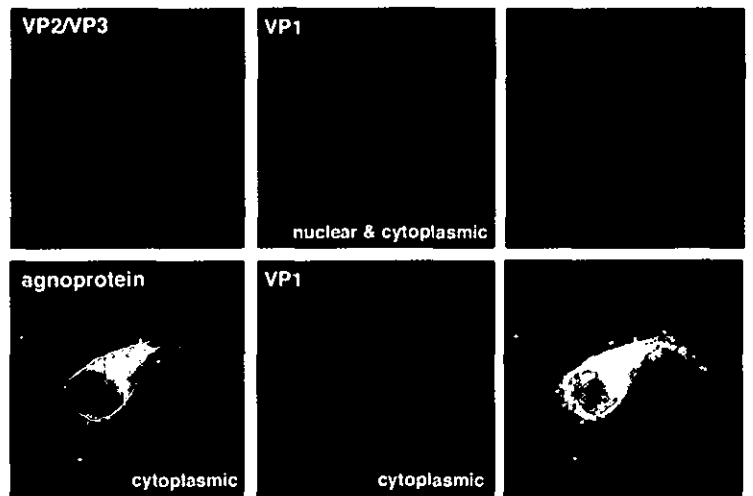
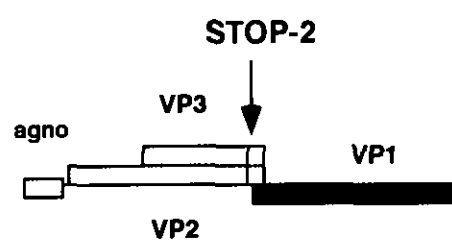
**B**

Cluster 1 + Cluster 2 -



**C**

Cluster 1 - Cluster 2 -



[ 2 ]

# 研究成果の刊行に関する一覧表

平成 15 年度研究成果の刊行に関する一覧表

雑 誌

著 者 名	論 文 題 名	雑 誌 名	巻：頁、 発行西暦年号
Nakamura N, Miyamoto K, Shimokawa M, Nishida N, Mohri S, Kitamoto T, Horiuchi H, Furusawa S and Matsuda H	Generation of antibodies against prion protein by scrapie-infected cell immunization of PrP <sup>0</sup> /0 mice	Hybridoma and Hybridomics	22(4):263-266, 2003
Satoh K, Muramoto T, Tanaka T, Kitamoto N, Ironside JW, Nagashima K, Yamada M, Sato T, Mohri S, Kitamoto T	Association of an 11-12kDa protease-resistant prion protein fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases	J. Gen. Virol	84:2885-2893, 2003
Taguchi Y, Mohri S, Ironside JW, Muramoto T, Kitamoto T	Humanized knock-in mice expressing chimeric PrP showed varied susceptibility to different human prions	Am J Pathol.	163(6):2585-93, 2003
Gombo jaz A, Shimauchi I, Horiuchi M, Ishiguro N, Shinagawa M, Kitamoto T, Miyoshi I, Mohri S and Takata M	Susceptibility of Transgenic Mice Expressing Chimeric Sheep, Bovine and Human PrP Genes to Sheep Scrapie	The Journal of Veterinary Medical Science	65(3):341-347, 2003
Sato Y, Terada Y, Utsunomiya H, Koyanagi Y, Ito M, Miyoshi I, Suzuki T, Sasano H, Murakami T, Yaegashi N, Okamura K	Immunohistochemical localization of steroidogenic enzymes in human follicle following xenotransplantation of the human ovarian cortex into NOD-SCID mice	Mol Reprod Dev	65:67-72, 2003
Okamura T, Miyoshi I, Takahashi K, Mototani Y, Ishigaki S, Kon Y, Kasai N	Bilateral congenital cataracts result from a gain-of-function mutation in the gene for aquaporin-0 in mice	Genomics	81:361-368, 2003

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Hagiwara K, Nakagawasai O, Murata A, Yamadera F, Miyoshi I, Tan-No K, Tadano T, Yanagisawa T, Iijima T, Murakami M	Analgesic action of loperamide, an opioid agonist, and its blocking action on voltage-dependent Ca <sup>2+</sup> channels	Neurosci Res	46:493-497, 2003
Murakami M, Xu F, Miyoshi I, Sato E, Ono K, Iijima T	Identification and characterization of the murine TRPM4 channel	Biochem Biophys Res Commun	307:522-528, 2003
Murakami M, Yamamura H, Suzuki T, Kang MG, Ohya S, Murakami A, Miyoshi I, Sasano H, Muraki K, Hano T, Kasai N, Nakayama S, Campbell KP, Flockerzi V, Imaizumi Y, Yanagisawa T, Iijima T	Modified cardiovascular L-type channels in mice lacking the voltage-dependent Ca <sup>2+</sup> channel beta <sub>3</sub> subunit	J Biol Chem	278:43261-43267, 2003
Murakami M, Miyoshi I, Suzuki T, Sasano H, Iijima T	Structures of the Murine Genes for the beta <sub>1</sub> - and beta <sub>4</sub> -Subunits of the Voltage-Dependent Calcium Channel	J Mol Neurosci	21:13-22, 2003
Kitamoto T, Mohri S, Ironside JW, Miyoshi I, Tanaka T, Kitamoto N, Itohara S, Kasai N, Katsuki M, Higuchi J, Muramoto T, Shin R-W	Follicular dendritic cell of the knock-in mouse provides a new bioassay for human prions	Biochem Biophys Res Commun	294:280-286, 2002
Korth C, Kaneko K, Groth D, Heya N, Telling G, Mastrianni J, Parchi P, Gambetti P, Will R, Ironside J, Heinrich C, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB	Abbreviated incubation times for human prions in mice expressing a chimeric mouse-human prion protein transgene	Proc Natl Acad Sci U S A	100:4784-4789, 2003

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Yamazaki K, Yamada E, Kanaji Y, Yanagisawa T, Kato Y, Sato K, Takano K, Sakasegawa Y, Kaneko K	Stimulation of cellular prion protein expression by TSH in human thyrocytes	Biochem Biophys Res Commun.	305:1034-1039, 2003
Sekijima M, Motono C, Yamasaki S, Kaneko K, Akiyama Y	Molecular dynamics simulation of dimeric and monomeric forms of human prion protein: insight into dynamics and properties	Biophys J	85:1176-1185, 2003
Sakasegawa Y, Hachiya NS, Tsukita S, Kaneko K	<i>Ecm10p</i> localizes in yeast mitochondrial nucleoids and its overexpression induces extensive mitochondrial DNA aggregations	Biochem Biophys Res Commun	309:217-221, 2003
Ohkubo T, Sakasegawa Y, Asada T, Kinoshita T, Goto Y, Kimura H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K	Absence of association between codon 129/219 polymorphisms of the prion protein gene and Alzheimer's disease in Japan	Ann Neurol	54:553-554, 2003
Hachiya NS, Sakasegawa Y, Kaneko K	Therapeutic approaches in prion disease	J Health Sci	49:267-272, 2003
Hachiya NS, Watanabe K, Sakasegawa Y, Kaneko K	Microtubules-associated intracellular localization of the NH2-terminal cellular prion protein fragment	Biochem Biophys Res Commun	313:818-823, 2004
Watarai M, Kim S, Erdenebaatar J, Makino S, Horiuchi M, Shirahata T, Sakaguchi S, Katamine S	Cellular prion protein promotes Brucella Infection into macrophages	J Exp Med	198:5-17, 2003
Okamoto M, Furuoka H, Horiuchi M, Noguchi T, Hagiwara K, Muramatsu Y, Tomonaga K, Tsuji M, Ishihara C, Ikuta K, Taniyama H	Experimental Transmission of Abnormal Prion Protein (PrPsc) in the Small Intestinal Epithelial Cells of Neonatal Mice	Vet Pathol	40:723-727, 2003

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Kim C-L, Umetani A, Matsui T, Ishiguro N, Shinagawa M, Horiuchi M	Antigenic characterization of an abnormal isoform of prion protein using a new diverse panel of monoclonal antibodies	Virology	320:41-52, 2004
Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T	Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models	J Virol	in press
Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, Murakami-Kubo I, Ando Y, Sawada T, Iwaki T	Amyloid imaging probes are useful for evaluation and treatment of transmissible spongiform encephalopathies	J Gen Virol	in press
Nakajima M, Yamada T, Kusuhara T, Furukawa H, Takahashi Y, Kataoka Y, Doh-ura K	Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease	Dement Geriatr Cogn Disord	in press
Murakami-Kubo I, Doh-ura K, Ishikawa K, Kawatake S, Sasaki K, Kira J, Ohta S, Iwaki T	Quinoline derivatives are therapeutic candidates for transmissible spongiform encephalopathies	J Virol	in press
Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, Yokode M, Mezaki T, Doh-ura K, Taniguchi K, Matsubayashi K, Fukuyama H, Kita T, Tanaka M	Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics	J Neuroimaging	in press
Ando Y, Haraoka K, Terazaki H, Tanoue Y, Ishikawa K, Katsuragi S, Nakamura M, Sun X, Nakagawa K, Sasamoto K, Takesako K, Ishizaki T, Sasaki Y, Doh-ura K	A novel tool for detecting amyloid deposits in systemic amyloidosis in vitro and in vivo	Lab Invest	in press

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Sasaki K, Doh-ura K, Furuta A, Nakashima S, Morisada Y, Tateishi J, Iwaki T	Neuropathological features of a case with schizophrenia and prion protein gene P102L mutation before onset of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease	Acta Neuropathol	106:92-96, 2003
Nishida T, Tokumaru AM, Doh-ura K, Hirata A, Motoyoshi K, Kamakura K	Probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with valine homozygosity at codon 129 and bilateral middle cerebellar peduncle lesions	Intern Med	42:199-202, 2003
Kikuchi H, Yamada T, Furuya H, Doh-ura K, Ohyagi Y, Iwaki T, Kira J	Involvement of cathepsin B in the motor neuron degeneration of amyotrophic lateral sclerosis	Acta Neuropathol	105:462-468, 2003
Yamamoto S, Furukawa H, Kitamoto T, Takamaru Y, Morita N, Yasuda M, Okada Y, Sawa H, Nagashima K.	An atypical form of sporadic panencephalopathic Creutzfeldt-Jakob disease in Japan.	Neuropathol Appl Neurobiol.	29:77-80, 2003
Sakudo A, Lee D, Yoshimura E, Nagasaka S, Nitta K, Saeki K, Matsumoto Y, Lehmann S, Itohara S, Sakaguchi S, Onodera T	Prion protein suppresses perturbation of cellular copper homeostasis under oxidative conditions	Biochemical and Biophysical Research Communications	313:845-850, 2004
Atarashi R, Nishida N, Shigematsu K, Goto S, Kondo T, Sakaguchi S, Katamine S	Deletion of N-terminal residues 23-88 from prion protein (PrP) abrogates the potential to rescue PrP-deficient mice from PrP-like protein/Doppel-induced neurodegeneration	Journal of Biological Chemistry	278:28944-28949, 2003
Sakudo A, Lee D-C, Saeki K, Matsumoto Y, Itohara S, Onodera T	Tumor necrosis factor attenuates prion protein-deficient neuronal cell death by increases in anti-apoptotic Bcl-2 family proteins	Biochem BiophysRes Commun.	310:725-729, 2003
Sakudo A, Lee D-C, Saeki K, Nakamura Y, Inoue K, Matsumoto Y, Itohara S, Onodera T	Impairment of superoxide dismutase activation by N-terminally truncated prion protein (PrP) in PrP-deficient neuronal cell line	Biochem BiophysRes Commun.	308:660-667, 2003



著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Sakudo A, Hamaishi M, Hosokawa-Kanai T, Tuchiya K, Nishimura T, Saeki K, Matsumoto Y, Ueda S and Onodera T	Absence of superoxide dismutase activity in a soluble cellular isoform of prion protein produced by baculovirus expression system	Biochem BiophysRes Commun.	307:678-683, 2003
Nakamura Y, Sakudo A, Saeki K, Kaneko T, Matsumoto Y, Toniolo A, Itohara S and Onodera T	Transfection of prion protein gene suppresses coxsackievirus B3 replication in prion protein gene-deficient cells	Journal of General Virology	84:3495-3502, 2003
Kubosaki A, Nishimura-Nasu Y, Nishimura T, Yusa S, Sakudo A, Saeki K, Matsumoto Y, Itohara S and Onodera T	Expression of normal cellular prion protein (PrPc) on T lymphocytes and the effect of copper ion: analysis by wild-type and prion protein gene-deficient mice	Biochem BiophysRes Commun.	307:810-813, 2003
Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger LB	Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts -- Japan, 1979-2003	Morbidity and Mortality Weekly report	52:1179-1181, 2003
Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi I, Makiuchi T, Kitamoto T, Yamada M	Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1 type prion protein and plaques	Neurology	60:514-517, 2003
Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger LB	Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts-Japan, 1979-2003	MMWR	52:1179-1180, 2003

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Ohgimoto S, Ohgimoto K, Itoh M, Ihara T, and Hotta H	Viral assembly and/or release of vaccine strains, but not field isolates, of measles virus is impaired in cultured human dendritic cells	in preparation	
Matsubara T, Anwar R, Fujiwara M, Ichiyama T, Furukawa S	CTLA-4 (CD152) expression in peripheral blood T cells in Kawasaki disease	Clin Exp Immunol	132:169-173, 2003
Ichiyama T, Isumi H, Ozawa H, Matsubara T, Morishima T, Furukawa S	Cerebrospinal fluid and serum levels of cytokines and soluble tumor necrosis factor receptor in influenza virus-associated encephalopathy	Scand J Infect Dis	35:59-61, 2003
Hasegawa K, Ichiyama T, Isumi H, Nakata M, Sase M, Furukawa S	NF-kB activation in peripheral blood mononuclear cells in neonatal asphyxia	Clin Exp Immunol	132:261-264, 2003
Nishikawa M, Ichiyama T, Hasegawa M, Kawasaki K, Matsubara T, Furukawa S	The safety for thromboembolism of intravenous immunoglobulin therapy in Kawasaki disease: the study of whole blood viscosity	Pediatr Int	45:156-158, 2003
Yoneshima Y, Ichiyama T, Ayukawa H, Matsubara T, Furukawa S	Fosfomycin inhibits NF-kB activation in human peripheral blood mononuclear cells	Int J Antimicrob Agents	21:589-592, 2003
Ichiyama T, Hasegawa S, Umeda M, Terai K, Matsubara T, Furukawa S	Pranlukast inhibits NF-kB activation in human monocytes/macrophages and T cells	Clin Exp Allergy	33:802-807, 2003
Ichiyama T, Endo S, Kaneko M, Isumi H, Matsubara T, Furukawa S	Serum cytokine concentrations of influenza-associated acute necrotizing encephalopathy	Pediatr Int	45:734-736, 2003
Matsubara T, Yoshitomi T, Kaneko M, Ichiyama T, Furukawa S	Ketotic hypoglycemia in patients with allergic diseases	Pediatr Int	45:653-655, 2003

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Okada Y, Sawa H, Tanaka S, Takada A, Suzuki S, Hasegawa H, Umemura T, Fujisawa J, Tanaka Y, Hall W. W., Nagashima K	Transcriptional activation of JC virus by human T-lymphotropic virus type I tax protein in human neuronal cell lines	J Biol Chem	275:17016-17023, 2000
Shintaku M, Matsumoto R, Sawa H, Nagashima K	Infection with JC virus and possible dysplastic ganglion-like transformation of the cerebral cortical neurons in a case of progressive multifocal leukoencephalopathy	J Neuropathol Exp Neurol	59:921-929, 2000
Okada Y, Endo S, Takahashi H, Sawa H, Umemura T, Nagashima K	Distribution and function of JC virus agnoprotein	J Neurovirology	7:302-306, 2001
Safak M, Barrucco R, Darbinyan A, Okada Y, Nagashima K, Khalili K	Interaction of JC Virus Agno Protein with T Antigen Modulates Transcription and Replication of the Viral Genome in Glial Cells	J Virol	75:1476-1486, 2001
Suzuki S, Sawa H, Komagome R, Orba Y, Yamada M, Okada Y, Ishida Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K	Broad distribution of the jc virus receptor contrasts with a marked cellular restriction of virus replication	Virology	286:100-112, 2001
Hayashi H, Endo S, Suzuki S, Tanaka S, Sawa H, Ozaki Y, Sawamura Y, Nagashima K	JC virus large T protein transforms rodent cells but is not involved in human medulloblastoma	Neuropathology	21:129-137, 2001
Komagome R, Sawa H, Suzuki T, Suzuki Y, Tanaka S, Atwood WJ, Nagashima K	Oligosaccharides as receptors for JC virus	J Virol	76:12992-12300, 2002
Okada Y, Sawa H, Endo S, Orba Y, Umemura T, Nishihara H, Stan AC, Tanaka S, Takahashi H, Nagashima K	Expression of JC virus (JCV) agnoprotein in progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) brain	Acta Neuropathologica	104:130-136, 2002

著者名	論文題名	雑誌名	巻：頁、 発行西暦年号
Arai Y, Tsutsui Y, Nagashima K, Shinmura Y, Kosugi T, Wakai M, Nishikage H, Yamamoto J	Autopsy case of the cerebellar form of progressive multifocal leukoencephalopathy without immunodeficiency	Neuropathology	22:48-56, 2002
Endo S, Okada Y, Orba Y, Nishihara H, Tanaka S, Nagashima K, Sawa H	JC virus (JCV) agnoprotein colocalizes with tubulin	J Neuroviro	9:10-14, 2003
Ricciardiello L, Baglioni M, Giovannini C, Pariali M, Cenacchi G, Ripalti A, Landini MP, Sawa H, Nagashima K, Frisque RJ, Goel A, Boland CR, Tognon M, Roda E, Bazzoli F	Induction of Chromosomal Instability in Colonic Cells by the Human Polyomavirus JC Virus	Cancer Res	63:7256-7262, 2003
Teramoto T, Kaneko H, Futano M, Sawa H, Nagashima K, Hirose Y, Kondo N	Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with X-linked agammaglobulinemia	Scand J Infect Dis	35:910-911, 2003
Ishikawa T, Shibuya K, Yasui K, Mitamura K, Ueda S	Expression of hepatitis C virus core protein associated with malignant lymphoma in transgenic mice	Comp Immunol Microbiol Infect Dis	26:115-124, 2003
Kojima A, Yasuda A, Asanuma, H, Ishikawa T, Takamizawa A, Yasui K, Kurata T	Stable high-producer cell clone expressing virus-like particles of the Japanese encephalitis virus e protein for a second-generation subunit vaccine	J Virol	77:8745-8755, 2003
Zhao Z, Wakita T, Yasui K	Inoculation of plasmids encoding Japanese encephalitis virus PrM-E proteins with colloidal gold elicits a protective immune response in BALB/c mice	J Virol	77:4248-4260, 2003