

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Masayuki Yamasaki, Satoko Moriwaki, Osamu Miyake, Wataru Hashimoto, Kousaku Murata, and Bunzo Mikami: Structure and function of a hypothetical *Pseudomonas aeruginosa* protein PA1167 classified into family PL-7. A novel alginate lyase with a β -sandwich fold. *J. Biol. Chem.*, 279 (30):31863-31872 (2004).
2. Osamu Miyake, Akihito Ochiai, Wataru Hashimoto, and Kousaku Murata: Origin and diversity of bacterial alginate lyases of families PL-5 and -7 in *Sphingomonas* sp. strain A1. *J. Bacteriol.*, 186 (9):2891-2896 (2004).
3. Osamu Miyake, Eiko Kobayashi, Hirokazu Nankai, Wataru Hashimoto, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Posttranslational processing of polysaccharide lyase: maturation route for gellan lyase in *Bacillus* sp. GL1. *Arch. Biochem. Biophys.*, 422 (2):211-220 (2004).
4. Takafumi Itoh, Sae Akao, Wataru Hashimoto, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Crystal structure of unsaturated glucuronyl hydrolase, responsible for the degradation of glycosaminoglycan, from *Bacillus* sp. GL1 at 1.8 Å resolution. *J. Biol. Chem.*, 279 (30):31804-31812 (2004).
5. Jinshan He, Hirokazu Nankai, Wataru Hashimoto, and Kousaku Murata: Molecular identification and characterization of an alginate-binding protein on the cell surface of *Sphingomonas* sp. A1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 322 (3):712-717 (2004).
6. Wataru Hashimoto, Masayuki Yamasaki, Takafumi Itoh, Keiko Momma, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Super-channel in bacteria: structural and functional aspects of a novel biosystem for the import and depolymerization of macromolecules. *J. Biosci. Bioeng.*, 98 (6):399-413 (2004).
7. Masayuki Yamasaki, Satoko Moriwaki, Kimihiko Mizutani, Takafumi Itoh, Akira Hirata, You-Na Kang, Mizuho Ban, Wataru Hashimoto, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Insight into the catalytic mechanism of family PL-7 alginate lyase PA1167 from *Pseudomonas aeruginosa*. *SPRING-8 user experiment report*, 13 (2004A), p199 (2004).
8. Masayuki Yamasaki, Satoko Moriwaki, Wataru Hashimoto, Kousaku Murata, Kimihiko Mizutani, and Bunzo Mikami: Crystal structure of family PL-7 alginate lyase PA1167 from *Pseudomonas aeruginosa*. *SPRING-8 user experiment report*, 12 (2003B), p211 (2004).
9. Wataru Hashimoto, Osamu Miyake, Akihito Ochiai, and Kousaku Murata: Molecular identification of *Sphingomonas* sp. A1 alginate lyase (A1-IV') as a member of novel polysaccharide lyase family 15 and implications in alginate lyase evolution. *J. Biosci. Bioeng.*, 99 (1): in press (2005).
10. Wataru Hashimoto, Keiko Momma, Yukie Maruyama, Masayuki Yamasaki, Bunzo Mikami, and Kousaku Murata: Structure and function of bacterial super-biosystem responsible for import and depolymerization of macromolecules. *Biosci. Biotechnol. Bioeng.*, in press (2005).
11. 三宅 統、山崎正幸、河井重幸、橋本 渉、三上文三、村田幸作. 細菌アルギン酸リアーゼの分子多様性、進化、およびX線結晶構造に関する研究 応用微生物学研究, 2(2):103-111 (2004).

2. 学会発表

1. 山崎正幸、森脇聡子、橋本 渉、村田幸作、三上文三：緑膿菌由来アルギン酸リアーゼ PA1167 のX線結晶構造：多糖リアーゼファミリー7タンパク質の比活性と基質特異性を決定する構造要因は何か？、平成 16 年度(2004)日本農芸化学会大会(2003年3月29日)広島大学
2. 伴 みずほ、山崎正幸、三宅 統、橋本 渉、村田幸作、三上文三：アルギン酸リアーゼ A1-III の活性部位におけるリッドループの役割、平成 16 年度(2004)日本農芸化学会大会(2004年3月29日)広島大学
3. 何 金山、和田有申、南海浩一、橋本 渉、三上文三、村田幸作：Sphingomonas 属細菌 A1 の細胞表層に発現する鞭毛タンパク質の機能解析、平成 16 年度(2004)日本農芸化学会大会(2004年3月30日)広島大学
4. 門間敬子、三島由美子、上野雄介、橋本 渉、三上文三、村田幸作：Sphingomonas sp. A1 の高分子アルギン酸結合タンパク質 (AlgQ1, AlgQ2) の構造・機能相関、平成 16 年度(2004)日本農芸化学会大会(2004年3月30日)広島大学
5. 橋本 渉、落合秋人、三宅 統、山崎正幸、三上文三、村田幸作：細菌アルギン酸リアーゼの起源と多様性、平成 16 年度(2005)日本農芸化学会大会(2004年3月30日)広島

大学

6. 伊藤貴文、森 茂太郎、赤尾沙絵、橋本 渉、村田幸作、三上文三：新規グリコサミノグリカン分解酵素のX線結晶構造解析、平成16年度(2004)日本農芸化学会大会(2004年3月30日)広島大学
7. 橋本 渉、何 金山、門間敬子、三上文三、村田幸作：細菌「超チャネル」：巨大分子輸送装置の構造と機能、第434回日本農芸化学会関西支部例会(2004年5月29日)京都府立大学
8. 伊藤貴文、赤尾沙絵、橋本 渉、村田幸作、三上文三：不飽和糖質に作用する新規加水分解酵素の立体構造解析、平成16年度日本応用糖質科学会(2004年9月15日)かごしま県民交流センター
9. 橋本 渉、何 金山、三上文三、村田幸作：「超チャネル」形成細菌：鞭毛タンパク質フラジェリンの局在性と新しい機能、平成16年度(2004)日本生物工学会大会(2004年9月21日)名城大学
10. 何 金山、南海浩一、橋本 渉、村田幸作：「超チャネル」形成細菌：細胞表層に発現するアルギン酸顆粒結合タンパク質の機能解析、平成16年度(2004)日本生物工学会大会(2004年9月21日)名城大学
11. 門間敬子、弘中啓一郎、橋本 渉、村田幸作：「超チャネル」形成細菌：ペプチドグリカン分解酵素の機能解析、平成16年度(2004)日本生物工学会大会(2004年9月21日)名城大学
12. 三宅 統、橋本 渉、村田幸作：「超チャネル」形成細菌におけるアルギン酸リアーゼの多様性と新規多糖リアーゼファミリー PL-15、平成16年度(2004)日本生物工学会大会(2004年9月21日)名城大学
13. 丸山如江、橋本 渉、三上文三、村田幸作：多糖リアーゼファミリーPL-8：キサントンリアーゼの構造機能解析、平成16年度(2004)日本農芸化学会関西支部大会(2004年10月3日)滋賀県立大学
14. 橋本 渉、何 金山、門間敬子、三上文三、村田幸作：Super-channel in bacteria: structure and function of macromolecule-import system. 平成16年度(2004)日本生化学会大会(2004年10月15日)パシフィコ横浜
15. 山崎正幸、森脇聡子、小倉康平、橋本 渉、村田幸作、三上文三：Structure and function of novel alginate lyase PA1167 from

Pseudomonas aeruginosa.平成16年度(2004)日本生化学会大会(2004年10月16日)パシフィコ横浜

16. 伴 みずほ、山崎正幸、三宅 統、橋本 渉、村田幸作、三上文三：Lid loop motion of alginate lyase A1-III from *Sphingomonas* species.平成16年度(2004)日本生化学会大会(2004年10月16日)パシフィコ横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

11. 慢性肺気腫あるいは呼吸不全におけるウイルス感染

分担研究者 山谷 睦雄 (東北大学病院老年呼吸器内科助教授)

研究要旨 (1) 培養ヒト気道上皮細胞におけるライノウイルス感染に対する喀痰調整薬 L-カルボシステインの抑制作用を調べた。L-カルボシステインを培養ヒト気管上皮細胞に作用させると、培養液ライノウイルス量および細胞内ライノウイルス RNA が減少した。細胞接着分子 ICAM-1 および酸性エンドゾームが減少したことより、ライノウイルス感染受容体減少とライノウイルス RNA 放出抑制を介して、L-カルボシステインがライノウイルス感染抑制効果をもたらすと示唆された。また、培養液炎症性サイトカインも減少することより、L-カルボシステインがライノウイルス感染による気道炎症を抑制する可能性が示唆された。(2) 通常の治療薬のほかに L-カルボシステインを内服した慢性肺気腫患者の風邪および急性増悪の回数を比較した。L-カルボシステインを内服した慢性肺気腫患者では風邪および急性増悪の回数が L-カルボシステインを内服していない患者に比べて減少した。

A. 研究目的

気管支喘息や慢性肺気腫はウイルス感染が引き金になって急性増悪し、呼吸不全をきたすことが多い。ライノウイルス、インフルエンザウイルス、RS ウイルスなどが同定され、二次性の細菌感染が更に症状を悪化させる。ウイルス感染は気道上皮の剥離脱落や気道壁の浮腫を介して気道内腔を狭窄すると言われている。また、炎症性サイトカイン、ヒスタミンやキニンが気道炎症や気管支平滑筋収縮、喀痰分泌を生じて気流障害を促すと考えられている。また、ムチン合成は気道炎症で増加し、ライノウイルス感染時の増加が指摘されている。ライノウイルスは血清型が 100 種類以上もあり、有効なワクチンは開発されていない。また、感染を抑制する抗ライノウイルス薬も実用化されていない。私たちはライノウイルス感染受容体である ICAM-1 の発現抑制やライノウイルス RNA 細胞内放出の場である酸性エンドゾーム減少を通じたライノウイルス感染抑制薬を探求してきた。その結果、グルコシルチコイドが ICAM-1 減少を介して、また、エリスロマイシンおよびプロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾールが ICAM-1 減少と酸性エンドゾーム減少を介してライノウイルス感染抑制効果を有する

と報告してきた。本年度は喀痰調整薬として用いられている L-カルボシステインが気道上皮細胞の ICAM-1 と酸性エンドゾーム減少を介してライノウイルス感染を抑制するのではないかと考え、検討した。さらに、L-カルボシステインの慢性肺気腫患者における風邪および急性増悪予防効果を検討した。

(倫理面への配慮)

ヒト気管上皮細胞培養について東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行なった。

B. 研究方法

- (1) ヒト気管上皮細胞および肺胞上皮継代細胞 A549 細胞を試験管に培養し、ライノウイルス 14 型を感染させた。ライノウイルス感染 3 日前から L-カルボシステイン(10 μ M)を上皮細胞に作用させた。ライノウイルス感染前、感染後 24 時間、および 48 時間の時点で培養液を回収し、ライノウイルス量、可溶性 ICAM-1 量およびサイトカイン量を測定した。また、RNA を抽出し、ライノウイルス RNA 量および ICAM-1 mRNA を測定した。

- (2) 慢性肺気腫患者 102 名を半分に分け、L-カルボシステイン (1500mg/day) 内服群を 51 名、非内服群 51 名とした。L-カルボシステイン内服群の COPD 患者においては、日本呼吸器学会慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 診断と治療のためのガイドラインに従って通常の慢性肺気腫治療 (抗コリン薬吸入、 β -刺激気管支拡張薬の片方あるいは双方の使用) を行ない、さらに L-カルボシステインを内服した。非内服群においては通常の慢性肺気腫治療のみを受けることとした。風邪の回数は Jackson らの基準に従って判定した。慢性肺気腫急性増悪は Rodorigues-Roisin の基準に従って判定した。風邪の回数および急性増悪の回数は 12 ヶ月間観察した。

C. 研究結果

- (1) ライノウイルス感染後 day 1 (3.0 ± 0.1 log TCID₅₀ units/ml、コントロール、n=5; 2.1 ± 0.0 log TCID₅₀ units/ml、L-カルボシステイン、n=5、 $p < 0.05$) および day 2 (3.0 ± 0.1 log TCID₅₀ units/ml、コントロール、n=5; 2.1 ± 0.0 log TCID₅₀ units/ml、L-カルボシステイン、n=5、 $p < 0.05$) のヒト気管上皮細胞における培養液ライノウイルス量が L-カルボシステイン (10 μ M) で明らかに減少した。また、ヒト気管上皮細胞および継代細胞 A549 細胞内ライノウイルス RNA も RT-PCR 法および Real-time RT-PCR 法で減少が認められた。A549 細胞の発現する ICAM-1 mRNA が L-カルボシステインの処理により、ライノウイルス感染前に減少した。また、ヒト気管上皮細胞の酸性エンドゾームを蛍光顕微鏡で観察すると、L-カルボシステインによって時間依存性に酸性エンドゾーム数および蛍光強度が低下した。さらに、ライノウイルスで増加する A549 細胞中の interleukin (IL)-6 および IL-8 が減少した。
- (2) 慢性肺気腫患者の年齢、男女比、GOLD による病期分類の頻度、肺機能は L-カルボシステイン内服群、非内服群で違いを認めなかった。12 ヶ月間の観察期間で認められた風邪の累積回数は、L-カルボシステイン内服のコントロール群において 209 回、L-カルボシステイン内服群において 102 回と、明らかに L-カルボシステイン内服群で減少した。さらに、COPD 急性増悪の累積回数も L-カルボシステイン内服のコントロール群において 102 回、L-カルボシステイン内服群において 35 回と、明らかに L-カルボシステイン内服群で減少した。

D. 考察

ライノウイルスは風邪の主原因であり、かつ、慢性肺気腫や気管支喘息の急性増悪を惹起すると広く知られている。これまで、ライノウイルスワクチンや抗ライノウイルス薬は開発されていない。私たちはこれまで、グルココルチコイドやエリスロマイシンなど、いくつかの薬品がライノウイルス感染抑制効果を持つことを発表してきた。またエリスロマイシンの風邪予防効果を発表した。ライノウイルスの Major type は細胞接着分子 ICAM-1 を感染受容体として気道上皮細胞に感染する。また、感染後、一部のライノウイルス RNA は細胞表面から細胞内に放出されるが、他のライノウイルスは細胞内の酸性エンドゾームに取り込まれて、ここで RNA を放出する。私たちは ICAM-1 の発現抑制と酸性エンドゾームをアルカリにすることでライノウイルス感染抑制効果が出ると報告してきた。今回、私たちは喀痰調整薬 L-カルボシステインの粘液輸送系促進作用に着目し、L-カルボシステインが気道上皮細胞に直接作用して抗ライノウイルス作用を有する可能性を期待して、ヒト気管上皮細胞初代培養細胞および肺胞上皮細胞継代細胞を用いた in vitro 系で実験した。その結果、培養液ライノウイルス量および細胞内ライノウイルス RNA が L-カルボシステインで明らかに減少した。細胞の発現する ICAM-1 mRNA が L-カルボシステインで減少した。また、酸性エンドゾームを蛍光色素でラベルすると、L-カルボシステインによって時間依存性に蛍光強度が低下した。さらに、ライノウイルスで増加する細胞内の IL-6 および IL-8 の mRNA 発現量が減少した。これらの結果から、L-カルボシステインが感染受容体である ICAM-1 の減少と RNA 放出の場所である酸性

エンドゾームを減少することによって、ライノウイルス感染抑制効果をもたらすことが示唆された。また、炎症性サイトカインや ICAM-1 減少は、ライノウイルス感染でもたらされる気道炎症を抑制する作用を L-カルボシステインが有している可能性が示唆された。L-カルボキシメチルシステインは気道上皮細胞の粘液輸送系促進効果が報告されているが、ICAM-1 発現の報告はなされていない。さらに、L-カルボシステイン類似の喀痰調整薬である S-カルボキシメチルシステインは FMLP (N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine) で活性化された好中球走化性および接着性を抑制する。このように喀痰調整薬の気道炎症抑制効果に関連した作用が徐々に報告されている。臨床研究において L-カルボシステインの風邪予防効果および慢性肺気腫急性増悪予防効果を明らかにした。喀痰調整薬の慢性肺気腫を含む COPD の急性増悪抑制効果については一致していないが、N-アセチルシステインおよびカルボシステインの COPD 急性増悪減少効果が報告されている。本研究における慢性肺気腫急性増悪抑制効果もこれらの報告に類似している。さらに、本研究における風邪予防効果は喀痰調整薬のこれまでの研究では報告されていない。この効果の一部分にライノウイルス感染抑制効果も関与している可能性がある。さらに、最近になって、動物実験でインフルエンザウイルスの気道内放出を別の種類の喀痰調整薬アンブロキソールが抑制した報告がなされた。したがって、カルボシステインにはライノウイルス以外の気道感染ウイルスの抑制効果も可能性としてある。今後の課題として研究を進める予定である。

E. 結論

- (1) 喀痰調整薬 L-カルボシステインの、感染受容体発現抑制および酸性エンドゾーム抑制を介したライノウイルス感染抑制効果を明らかとなった。喀痰調整薬 L-カルボシステインの風邪予防・治療作用を有する可能性が示唆された。
- (2) 細胞レベルで明らかとなったライノウイルス感染抑制効果が慢性肺気腫患者の風邪および急性増悪予防効果に関連していると示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamaya M, Sasaki H: Rhinovirus and airway allergy. *Allergology International* 53: 37-45, 2004.
2. Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Maruyama M, Ishizawa K, Kanda A, Sasaki H: Increased arteio-venous Hb-CO differences in inflammatory pulmonary diseases. *Chest* 125: 2160-2168, 2004.
3. Furukawa E, Ohru T, Yamaya M, Suzuki T, Nakasato H, Sasaki T, Kanda A, Yasuda H, Nishimura H, Sasaki H: Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infection. *Clin Exp Allergy* 34: 704-711, 2004.
4. Yasuda H, Ebihara S, Yamaya M, Mashito Y, Nakamura M, Sasaki H: Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with silicosis. *J Am Geriatr Soc* 52: 1403-1404, 2004.
5. Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Inoue D, Kubo H, Suzuki S, Sasaki H: Arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with operable non-small cell lung cancer. *J Am Geriatr Soc* 52: 1592-1593, 2004.
6. Ishizuka S, Yamaya M, Suzuki T, Takahashi H, Ida S, Sasaki T, Inoue D, Sekizawa K, Nishimura H, Sasaki H: Effects of rhinovirus infection on the adherence of *Streptococcus pneumoniae* to cultured human airway epithelial cells. *J Infect Dis* 188: 1928-1939, 2003.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 発明の名称：ライノウイルス感染予防剤
出願者：山谷睦雄、安田浩康、佐々木英忠
出願番号 特願 2004-98995 号
2. 発明の名称：老人性肺炎の発症リスクを予測するデータ収集方法ならびに装置

出願者：山谷睦雄、安田浩康、大類 孝、
佐々木英忠
出願番号 特願 2004-361894 号

12. カンピロバクター・リポオリゴ糖における糖脂質 エピトープの多様性とギラン・バレー症候群

分担研究者 結城 伸泰(獨協医科大学神経内科助教授)

研究要旨 ギラン・バレー症候群の発症機序として、先行感染病原体 *Campylobacter jejuni* のリポオリゴ糖がガングリオシド様構造を有することで、患者血中に自己抗体(抗ガングリオシド抗体)が誘導されて、神経障害をきたすと想定されている。しかしながら、本症では自己抗体の標的となるガングリオシドは GM1 や GD1a、GQb など症例により様々で、かつ神経障害パターンも多様であるにも関わらず、臨床像の多様性を規定する因子は同定されていない。本研究では、ガングリオシド様リポオリゴ糖の合成酵素遺伝子の一つである *cst-II* の遺伝子多型(Thr/Asn 51)に注目し、100 症例を超える症例を解析した。その結果、Thr 型の *cst-II* を有する菌においては GM1 や GD1a 様リポオリゴ糖が菌体上に検出され、患者血中に抗 GM1・GD1a 抗体を誘導し、四肢麻痺をきたしやすい一方、Asn 型の *cst-II* を有する菌においては GQb 様リポオリゴ糖が菌体上に検出され、患者血中に抗 GQb 抗体を誘導し、外眼筋麻痺や運動失調をきたしやすいことがわかった。つまり、感染後性自己免疫疾患であるギラン・バレー症候群の臨床像は、すでに先行感染病原体の遺伝子レベルで規定されていることが明らかとなった。

A. 研究目的

ギラン・バレー症候群(GB)は、各種感染症が契機となり発症する自己免疫性末梢神経疾患で、原因病原体としてグラム陰性桿菌 *Campylobacter jejuni* が最も高頻度である。*C. jejuni* 腸炎後 GB の発症機序として、菌体リポオリゴ糖(LOS)上にガングリオシド様構造が存在することで、患者血中に自己抗体(抗ガングリオシド抗体)が誘導され、GB 発症に至ると想定されている。2000 年、本菌全ゲノムの解析結果が発表され、LOS 合成酵素遺伝子が次々にクローニングされている。ガングリオシド様 LOS 合成酵素遺伝子の一つである *cst-II* は、ガングリオシド様構造を合成するのに不可欠なシアル酸転移酵素をコードしており、その遺伝子多型(Asn/Thr 51)により基質特異性が決定される。GB では、神経所見や検出される抗ガングリオシド抗体の反応特異性が症例により様々であることから、*cst-II* 遺伝子多型が GB の臨床像の多様性に関与していると想

定し、検討した。

B. 研究方法

- (1) GB およびその関連疾患患者の糞便より分離培養された *C. jejuni* 105 株の *cst-II* 遺伝子多型(Asn/Thr 51)をダイレクトシーケンシングにて決定した。対照として、腸炎患者由来 *C. jejuni* 65 株を用いた。
- (2) 菌体から粗 LOS を抽出し、モノクローナル抗体や患者血清、コレラ毒素をプローブとして用いたウエスタン・ブロットおよび薄層クロマトグラフィー免疫染色でガングリオシド(GM1、GD1a、GQb)様 LOS の分布を決定した。
- (3) 各主治医より供与された患者サマリーをもとに、*C. jejuni* 分離患者の神経所見に関するデータを集計した。さらに患者の急性期血清を用いて、各種ガングリオシド

(GM2, GM1, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GD2, GT1b, GQb) に対する IgG 抗体を ELISA 法により測定した。

- (4) *cst-II* 遺伝子多型がガングリオシド様 LOS や血中 IgG 抗ガングリオシド抗体、神経所見と関連がみられるか、Fisher の直接確率法を用いて統計学的に検討した。

(倫理面への配慮)

データ処理を行うにあたり、*C. jejuni* が分離された患者名は匿名化してデータベースを作成した。

C. 研究結果

- (1) GB 105 株中 89 株 (85%) が *cst-II* 遺伝子を有しており、腸炎株 (51%) と比べ高頻度であった ($P<0.001$)。

cst-II (Asn 51) 株は他の株と比べて高頻度に GQb 様 LOS を発現していた (83% vs 3% : $P<0.001$)。さらに、*cst-II* (Asn 51) 株が分離された症例は、血中に IgG 抗 GQb 抗体を有し (56% vs 8% : $P<0.001$)、外眼筋麻痺 (64% vs 13% : $P<0.001$) や運動失調 (42% vs 11% : $P=0.001$) をきたしやすかった。

- (2) *cst-II* (Thr 51) 株は他の株と比べて高頻度に GM1 (92% vs 21% : $P<0.001$) や GD1a (91% vs 2% : $P<0.001$) 様 LOS を発現していた。さらに、*cst-II* (Thr 51) 株が分離された症例は、血中に IgG 抗 GM1 抗体 (88% vs 35% : $P<0.001$) や IgG 抗 GD1a 抗体 (52% vs 24% : $P=0.006$) を有し、ほとんどの症例が四肢脱力を呈していた (98% vs 71% : $P<0.001$)。

D. 考察

GB の臨床像の多様性が、先行感染病原体の遺伝子レベルで規定されていることが示された。つまり、*C. jejuni* の *cst-II* 遺伝子多型 (Asn/Thr 51) により、菌体 LOS 上のガングリオシド様構造にバリエーションが生じ、その結果、GB の神経所見や自己抗体の反応特異性

が規定されていることが示された。この所見は、発症機序の面から *C. jejuni* と GB とが密接に関連していることを示すだけでなく、先行感染病原体上のガングリオシドエピトープが交叉抗原として GB 発症に深く関与することを示すものである。

E. 結論

GB 患者における臨床像 (自己抗体や神経所見) の多様性は、先行感染病原体 *C. jejuni* の遺伝子多型により規定されている。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, Hirata K, Yuki N. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* (in press)
2. Takahashi M, Koga M, Yokoyama K, Yuki N. Epidemiology of *Campylobacter jejuni*-isolated Guillain-Barré Fisher syndromes in Japan. *J Clin Microbiol* 2005; 43:335-339.
3. Godschalk PCR, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, Ang CW, Glerum J, Buchu D, Li J, Yuki N, Jacobs B, van Elkum A, Endtz HPh. The crucial role of *Campylobacter jejuni* genes in anti-ganglioside antibody induction in the Guillain-Barré syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1659-1665.
4. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Taguchi K, Miyatake T, Furukawa K, Kobata T, Yamada M. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:11404-11409.
5. Susuki K, Nishimoto Y, Koga M, Nagashima T, Mori I, Hirata K, Yuki N. Aïous immunization protocols for an acute motor axonal neuropathy rabbit model compared.

- Neurosci Lett* 2004;368:63-67.
6. Kuwabara S, Ogawara K, Misawa S, Koga M, Mori M, Hiraga A, Kanosaka T, Hattori T, Yuki N. Does *Campylobacter jejuni* infection elicit "demyelinating" Guillain-Barré syndrome? *Neurology* 2004;63:529-533.
 7. Nishimoto Y, Koga M, Kamijo M, Hirata K, Yuki N. Immunoglobulin improves a model of acute motor axonal neuropathy by preventing axonal degeneration. *Neurology* 2004;62:1939-1944.
 8. Nagashima T, Koga M, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Clinical correlates of serum anti-GT1a IgG antibodies. *J Neurol Sci* 2004;219:139-45.
 9. Susuki K, Yuki N. Effect of methylprednisolone in patients with Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2004;363:1236-1237.
 10. Susuki K, Atsumi M, Koga M, Hirata K, Yuki N. Acute facial diplegia and hyperreflexia: a Guillain-Barré syndrome variant. *Neurology* 2004;62:825-827.
 11. Susuki K, Odaka M, Mori M, Hirata K, Yuki N. Acute motor axonal neuropathy after *Mycoplasma* infection: evidence of molecular mimicry. *Neurology* 2004;62:949-956.
 12. Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Yuki N. Usefulness of anti-GQ1b IgG antibody testing in Fisher syndrome compared with cerebrospinal fluid examination. *J Neuroimmunol* 2004;148:200-205.
 13. Galassi G, Susuki K, Qaglino D, Yuki N. Post-infectious acute ataxia and facial diplegia associated with anti-GD1a IgG antibody. *Eur J Neurol* 2004;11:790-791.
 14. Odaka M, Koga M, Yuki N, Susuki K, Hirata K. Longitudinal changes of anti-ganglioside antibodies before and after Guillain-Barré syndrome onset subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *Review Series Pediatrics* 2004;2:22-23.
 15. Odaka M, Yuki N, Tatsumoto M, Tateno M, Hirata K. Ataxic Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1b and anti-GalNAc-GD1a antibodies. *J Neurol* 2004;251:24-29.
 16. Mori I, Koga M, Hirata K, Yuki N. Hand weakness onset Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:169-170.
 17. Pan CL, Shun CT, Susuki K, Yuki N, Hsieh ST. Pharyngeal-brachial palsy after cytomegalovirus colitis. *Neurology* 2004;62:153-154.
 18. Matsuo M, Odaka M, Koga M, Tsuchiya K, Hamasaki Y, Yuki N. Bkerstaff3 brainstem encephalitis associated with IgM antibodies to GM1b and GalNAc-GD1a. *J Neurol Sci* 2004;217:225-228.
2. 学会発表
1. Yuki N, Susuki K, Koga M, Nishimoto Y, Odaka M, Hirata K, Taguchi K, Miyatake T, Furukawa K, Kobata T, Yamada M. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome' Gordon Research Conferences. Glycolipid & Sphingolipid Biology. Hyogo, Japan. July 26-29, 2004.
 2. Yuki N. Carbohydrate mimicry between humanganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipo-oligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome" Symposium on Glyco-Neurobiology-Glycolipids, Glycoproteins and other Glycoforms. A Satellite Meeting of the Bnnial Meeting of the International and Asia-Pacific Societies for Neurochemistry. Taipei, Taiwan. February 11, 2004.
 3. Yuki N. Molecular mimicry and disease model of Guillain-Barré syndrome Symposium on Peripheral Neuropathies and Inflammation. 7th International Congress of Neuroimmunology. Venice, Italy. October 1, 2004.
 4. Yuki N. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipo-oligosaccharide causes Guillain-Barré syndrome" Session: Glycobiology and Disease/Japan Glyco 2004: Joint Meeting of the Society for Glycobiology and the Japanese Society of Carbohydrate Research. Honolulu, Hawaii, USA. November 20, 2004.
 5. Yuki N. Keynote lecture "Immunopathogenesis of acute motor axonal neuropathy and action mechanism of IIG" IIG in Neurological Disease 1st Asia Pacific Symposium. Singapore. November 25, 2004.
 6. Yuki N. Plenary lecture "Recent ideas on the immunopathogenesis of axonal GB" 11th Asian & Oceanic Congress of Neurology . Singapore. November 28, 2004.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- 特になし

13. サ症患者におけるプロピオニバクテリアの細菌学的検討

分担研究者 渡邊 邦友 (岐阜大学生命科学総合実験センター教授)

研究協力者 田中香お里 (岐阜大学生命科学総合実験センター助手)
三嶋廣繁 (岐阜大学生命科学総合実験センター助教授)
森下宗彦 (愛知医科大学呼吸器アレルギー内科助教授)

研究要旨 エバニノマイシン、メロニダゾール、アジカナトリウム の 3 つの薬物を使用した選択力の強い選択培地を用いて、消化管粘膜上におけるプロピオニバクテリアの生態学を検討した。その結果、サルコイドーシス患者の約 70%で、下部消化管(糞便)からプロピオニバクテリアが 10 cfu/g 以上に分離され、その菌数は最大 1,000 cfu/g であることとの結論を導くことができた。また健康人の唾液(口腔)中の 92.1%にプロピオニバクテリアが分離され、その菌数は最大 10,000 cfu/g であることが明らかになった。

A. 研究目的

サルコイドーシスの患者の病巣から、高率に、プロピオニバクテリアが分離されることから、プロピオニバクテリアとサルコイドーシスとの関連性が示唆されている。

病巣から分離されるプロピオニバクテリアの侵入門戸として、皮膚または粘膜が考えられる。本菌の皮膚における分布は、100%、最高 10,000 cfu/cm²である。しかし、本菌が消化管の各部位でどのような分布をしているかの詳細は不明である。その詳細を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

(1) 選択分離培地の作製

エバニノマイシン、メロニダゾール、アジカナトリウム の 3 つの薬物を使用し、粘膜(糞便、唾液)からのプロピオニバクテリアの分離を可能にする選択力の強い選択培地を新規に考案した。

(2) 下部消化管(糞便)の解析

愛知医科大学内科(森下宗彦助教授)との共同研究を計画し、愛知県のサルコイドーシス患者 44 名(男 11 名、女 33 名)の糞便検体を収集した。

(3) 上部消化管(唾液)の解析

健康成人 38 名の唾液を収集した。

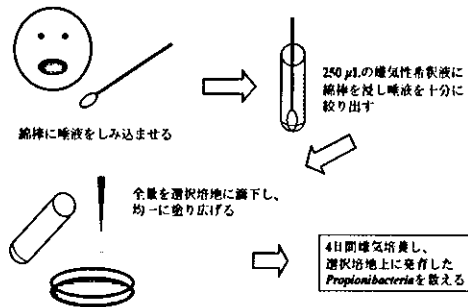
培地の選択性



非選択培地

選択培地

唾液中の*Propionibacteria*の検索



健康成人における唾液中の*Propionibacteria*の検索

対象：19-25才の健康成人 38人 菌検出率：92.1%
平均菌量：618.4 cfu/g

検出菌量 (cfu/g)	(検体数)	(%)
< 10	4	10.5
10~99	12	31.6
100~999	18	47.4
1,000≤	4	10.5

C. 研究結果

愛知医科大学受診サルコイドーシス患者 44 名の凍結糞便の解凍検体中から 10 cfu/g 以上に菌が検出された検体数は 33 検体で、培養陽性率は 68.2%であった。

サ症患者の糞便における*Propionibacteria*の検索

・ 対象検体数 44 ・ 菌検出率 68%
・ 平均菌量 165.7 cfu/g

検出菌量 (cfu/g)	(検体数)	(%)
< 10	14	31.8
10~99	19	43.2
100~999	11	24.9
1,000≤	0	0

44 検体中凍結前に培養を行うことができた 24 例中の培養陽性検体数は 16 例で、培養陽性率は 66.7%であった。健康成人の唾液 38 検体で 10 cfu/g 以上にプロピオニバクテリアが検出された検体数は 34 検体(陽性率 92.1%)であった。

D. 考察

今回の検討では、凍結前の培養結果と凍結後のプロピオニバクテリアの分離率に大きな差異を認めなかった。工藤班の協力を得て、全国的レベルで過去に実施し報告したサルコイドーシス患者由来の凍結糞便 65 検体で、10cfu/g

以上に菌が検出された検体数は 25 検体(陽性率 38.5%)であったが、今回の培養陽性率はそれよりも優位に高い結果であった。糞便の採取量と輸送、保存法の相違によるものと考えられた。今回の検討から、サルコイドーシス患者の糞便中のプロピオニバクテリアの生態学を明らかにできたと考えられる。また、健康人の唾液中の本菌の生態学を明らかにした。これまで収集が困難であった糞便および唾液由来のプロピオニバクテリアの菌株を、今後の研究のために凍結保存した。

皮膚における分布については詳細な資料があるにもかかわらず、粘膜におけるプロピオニバクテリアの分布の詳細な検討成績はない。その理由は、それを可能にする選択培地がなかったためと考えた。糞便唾液中にこの程度の菌数でしか存在しないプロピオニバクテリアの定量は分子生物学的手法でも不可能である。本研究では、選択性の強力な選択培地を作製、使用し、下部消化管および口腔内の本菌の分布を世界で初めて明らかにすることができた。この情報は難病に指定されているサルコイドーシスと本菌の関連を追及していく上で必要不可欠の情報であった。

研究分担者の一人江石らは、サルコイドーシスとプロピオニバクテリアとの関係は過敏症反応であり、その組織内での排除がうまく行われないうこと、組織内での増殖が症状の再燃と関係しているとの仮説を立てている。さらに、本菌の株の中に細胞侵入性を有するものがあること、また本菌が体内で L-form として存在することを示唆する所見を形態学的に確認しているから、今後江石らとの関係を密にして、この菌の病原性について、免疫学的な面、特に炎症性サイトカインの面から検討し、サルコイドーシスの病態との関係の解析へと進む予定である。また、共同研究者の森下助教授との関係を密にして臨床と密接な研究を進める予定である。

E. 結論

サルコイドーシス患者の約 70%で、下部消化管(糞便)からプロピオニバクテリアが 10 cfu/g 以上に分離され、その菌数は、最大 1,000 cfu/g である。また、健康人の唾液中の 92.1%にプロピオニバクテリアが分離され、その菌数は最大 10,000 cfu/g である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. サルコイドーシス患者におけるプロピオニバクテリアの腸管内保有率に関する検討 第 47 回 日本感染症学会中日本地方支部総会和歌山(10/23/2004)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Moon C, Ahn M, Kim HM, Lee Y, Koh C-S, Matsumoto Y, Shin T	Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in the early and peak of autoimmune neuritis in rat sciatic nerves.	Brain Res	in press		
Moon C, Ahn M, Wie MB, Kim HM, Koh C-S, Hong SC, Kim MD, Tanuma N, Matsumoto Y, Shin T	Phenidone, a dual inhibitor of cyclooxygenases and lipoxygenases, ameliorates rat paralysis in experimental autoimmune encephalomyelitis by suppressing its target enzymes.	Brain Res	in press		
Watanabe H, Kaji C, Anh DD, Huong PLT, Anh NTH, Huong VT, Phuong HVM, Thi NT, Suu PT, Nguyet NTT, Rusizoka OS, Watanabe K, Nagatake T, Oishi K	A comparative molecular analysis of Haemophilus influenzae among children less than 5 years of age with acute lower respiratory tract infections and meningitis in Hanoi, Vietnam.	J Clin Microbiol	in press		
Miura Y, Eishi Y, Ishige I, Koike M	Quantitative PCR of Propionibacterium acnes DNA in samples aspirated from sebaceous follicles on the normal skin of subjects with or without acne.	J Invest Dermatol	in submission		
T. Oharaseki, Y. Kameoka, F. Kura, A.S. Persad, K. Suzuki, S Naoe	Susceptibility loci to coronary arteritis in animal model of Kawasaki disease induced with Candida albicans-derived substances.	Microbiol Immunol	in press		
Koga M, Gilbert M, Li J, Koike S, Takahashi M, Furukawa K, Hirata K, Yuki N	Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry.	Neurology	in press		
Ishige I, Eishi Y, Takemura T, Kobayashi I, Nakata K, Tanaka I, Nagaoka S, Iwai K, Watanabe K, Takizawa T, Koike M	Propionibacterium acnes as the most common bacterium commensal in peripheral lung tissue and mediastinal lymph nodes from subjects without sarcoidosis.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	in print		

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 S, Ohi H, Eishi Y, Kodama F, Tashiro K, Makita Y, Suzuki Y, Maeda K, Fukui M, Horikoshi S, Tomino Y	A case of renal sarcoidosis with complement activation via the lectin pathway.	Am J Kid Dis	in press		2005
Iwasaki T, Mukasa K, Yoneda M, Ito S, Yamada Y, Mori Y, Fujisawa N, Fujisawa T, Wada K, Sekihara H, Nakajima A	Marked Attenuation of Production of Collagen Type I from Cardiac Fibroblasts by Dehydroepiandrosterone.	Am J Physiol Endocrinol Metab	Epub		2005
Hashimoto W, Momma K, Maruyama Y, Yamasaki M, Mikami B, Murata K	Structure and function of bacterial super-biosystem responsible for import and depolymerization of macromolecules.	Biosci Biotechnol Bioeng	in press		2005
Shaefer KL, Wada K, Takahashi H, Matsuhashi N, Ohnishi S, Wolfe MM, Turner JR, Nakajima A, Borkan SC, Saubermann LJ	PPAR γ Inhibition Prevents Adhesion to the Extracellular Matrix and Induces Anoikis in Hepatocellular Carcinoma Cells.	Caner Res	in press		2005
Hashimoto W, Miyake O, Ochiai A, Murata K	Molecular identification of Sphingomonas sp. A1 alginate lyase (A1-IV') as a member of novel polysaccharide lyase family 15 and implications in alginate lyase evolution.	J Biosci Bioeng	in press		2005
Takahashi M, Koga M, Yokoyama K, Yuki N	Epidemiology of Campylobacter jejuni-isolated Guillain-Barré and Fisher syndromes in Japan.	J Clin Microbiol	43	335-339	2005
Katano H, Ito K, Shibuya K, Saji T, Sato Y, Sata T	Lack of Human Herpesvirus 8 Infection in Lungs of Japanese Patients with Primary Pulmonary Hypertension.	J Infect Dis	191	743-745	2005
Nakajima A, Wada K	Nuclear Receptors on Diseases; Nuclear receptors as Targets for Drug Development.	J Pharmacol Sci	97	163	2005
Katayama K, Wada K, Nakajima A, Kamisaki Y, Mayumi T	Nuclear receptors as targets for drug development: the role of nuclear receptors during neural stem cell proliferation and differentiation.	J Pharmacol Sci	97	171-176	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yamashita M, Kamitani W, Yanai H, Ohtaki N, Watanabe Y, Lee BJ, Tsuji S, Kobayashi T, Ikuta K, Tomonaga K	Persistent Borna disease virus infection confers instability of HSP70 mRNA in glial cells during heat stress.	J Virol	79	2033-2041	2005
Yamaya M, Sasaki H	Rhinovirus and airway allergy.	Allergol Inter	53	37-45	2004
Nishiwaki T, Yoneyama H, Eishi Y, Matsuo N, Tatsumi K, Kimura H, Kuriyama T, Matsushima K	Indigenous pulmonary Propionibacterium acnes primes the host in the development of sarcoid-like pulmonary granulomatosis in mice.	Am J Pathol	165	631-639	2004
Wada K, Nakajima A, Takahashi H, Yoneda M, Fujisawa N, Ohsawa E, Kadowaki T, Kubota N, Terauchi Y, Matsushashi N, Saubermann LJ, Nakajima N, Blumberg RS	Protective effect of endogenous PPAR γ against acute gastric mucosal lesions associated with ischemia-reperfusion.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	287	G452-G458	2004
Yoshii T, Mizuno K, Hirose T, Nakajima A, Sekihara H, Ohno S	sPAR-3, a splicing variant of PAR-3, shows cellular localization and expression pattern different from that of PAR-3 during enterocyte polarization.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	288	G564-G570	2004
Miyake O, Kobayashi E, Nankai H, Hashimoto W, Mikami B, Murata K	Post-translational processing of polysaccharide lyase: maturation route for gellan lyase in Bacillus sp. GL1.	Arch Biochem Biophys	422	211-220	2004
He J, Nankai H, Hashimoto W, Murata K	Molecular identification and characterization of an alginate-binding protein on the cell surface of Sphingomonas sp. A1.	Biochem Biophys Res Commun	322	712-717	2004
Nakayama K, Nagase K, Tokutake Y, Koh C-S, Hiratochi M, Ohkawara T, Nakayama N	Multiple POU-binding motifs, recognized by tissue-specific nuclear factors, are important for Dll1 gene expression in neural stem cells.	Biochem Biophys Res Comm	325	991-996	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Yoneda M, Wada K, Katayama K, Nakajima N, Iwasaki T, Osawa E, Mukasa K, Yamada Y, Blumberg RS, Sekihara H, Nakajima A	A Novel Therapy for Acute Hepatitis Utilizing Dehydroepiandrosterone in the Murine Model of Hepatitis.	Biochem Pharmacol	68	2283-2289	2004
Uchida K, Nakata K, Trapnell BC, Terakawa T, Hamano E, Mikami A, Matsushita I, Seymour JF, Oh-Eda M, Ishige I, Eishi Y, Kitamura T, Yamada Y, Hanaoka K, Keicho N	High affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis.	Blood	103	1089-109	2004
Shimamura T, Yasuda J, Ino Y, Gotoh M, Tsuchiya A, Nakajima A, Sakamoto M, Kanai Y, Hirohashi S	Dysadherin expression facilitates cell motility and metastatic potential of human pancreatic cancer cells.	Cancer Res	64	6989-6995	2004
Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Maruyama M, Ishizawa K, Kanda A, Sasaki H	Increased arteio-venous Hb-CO differences in inflammatory pulmonary diseases.	Chest	125	2160-2168	2004
Furukawa E, Ohru T, Yamaya M, Suzuki T, Nakasato H, Sasaki T, Kanda A, Yasuda H, Nishimura H, Sasaki H	Human airway submucosal glands augment eosinophil chemotaxis during rhinovirus infection.	Clin Exp Allergy	34	704-711	2004
Galassi G, Susuki K, Quaglino D, Yuki N	Post-infectious acute ataxia and facial diplegia associated with anti-GD1a IgG antibody.	Eur J Neurol	11	790-791	2004
Sakai H, Eishi Y, Li X-L, Akiyama Y, Miyake S, Takizawa T, Konishi N, Tatematsu M, Koike M, Yuasa Y	PDX1 homeobox protein expression in pseudopyloric glands and gastric carcinomas.	Gut	53	323-330	2004
Ovejero C, Cavard C, Perianin A, Hakvoort T, Vermeulen J, Godard C, Fabre M, Chafey P, Suzuki K, Romagnolo B, Yamagoe S, Perret C	Identification of the leukocyte cell-derived chemotaxin2 (LECT2) as a direct target gene of s-catenin in the liver.	Hepatology	40	167-176	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Nagai-Miura N, Shingo Y, Adachi Y, Ishida-Okawara A, Oharaseki T, Takahashi K, Naoe S, Suzuki K, Ohno N	Induction of Coronary Arteritis with Administration of CAWS (Candida albicans Water-Soluble Fraction) Depending on Mouse Strains.	Immuno-pharmacol Immunotoxicol	26	527-543	2004
Greiner LL, Watanabe H, Phillips NJ, Shao J, Morgan A, Zaleski A, Gibson BW, Apicella MA	Nontypeable Haemophilus influenzae strain 2019 produces a biofilm containing N-acetylneuraminic acid that may mimic sialylated O-linked glycans.	Infect Immun	72	4249-4260	2004
Li X-L, Eishi Y, Bai Y-Q, Sakai H, Akiyama Y, Tani M, Takizawa T, Koike M, Yuasa Y	Expression of the SRY-related HMG box protein SOX2 in human gastric carcinoma.	Int J Oncol	24	257-263	2004
Yasuda H, Ebihara S, Yamaya M, Mashito Y, Nakamura M, Sasaki H	Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with silicosis.	J Am Geriatr Soc	52	1403-1404	2004
Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Inoue D, Kubo H, Suzuki S, Sasaki H	Arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with operable non-small cell lung cancer.	J Am Geriatr Soc	52	1592-1593	2004
Miyake O, Ochiai A, Hashimoto W, Murata K	Origin and diversity of bacterial alginate lyases of families PL-5 and -7 in <i>Sphingomonas</i> sp. strain A1.	J Bacteriol	186	2891-2896	2004
Itoh T, Akao S, Hashimoto W, Mikami B, Murata K	Crystal structure of unsaturated glucuronyl hydrolase, responsible for the degradation of glycosaminoglycan, from <i>Bacillus</i> sp. GL1 at 1.8Å resolution.	J Biol Chem	279	31804-31812	2004
Yamasaki M, Moriwaki S, Miyake O, Hashimoto W, Murata K, Mikami B	Structure and function of a hypothetical <i>Pseudomonas aeruginosa</i> protein PA1167 classified into family PL-7. A novel alginate lyase with a β -sandwich fold.	J Biol Chem	279	31863-31872	2004

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
Ito M, Nagata N, Yumoto F, Yamagoe S, Suzuki K, Adachi K, Tanokura M	^1H , ^{13}C , ^{15}N resonance assignments of the cytokine LECT2.	J Biomol NMR	29	543-544	2004
Hashimoto W, Yamasaki M, Takafumi Itoh T, Momma K, Mikami B, Murata K	Super-channel in bacteria: structural and functional aspects of a novel biosystem for the import and depolymerization of macromolecules.	J Biosci Bioeng	98	399-413	2004
Godschalk PCR, Heikema AP, Gilbert M, Komagamine T, Ang CW, Glerum J, Brochu D, Li J, Yuki N, Jacobs BC, van Belkum A, Endtz HPh	The crucial role of <i>Campylobacter jejuni</i> genes in anti-ganglioside antibody induction in the Guillain-Barré syndrome.	J Clin Invest	114	1659-1665	2004
Watanabe H, Hoshino K, Sugita R, Asoh N, Watanabe K, Oishi K, Nagatake T	Possible high rate of transmission of nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> , including beta-lactamase-negative ampicillin-resistant strains, between children and their parents.	J Clin Microbiol	42	362-365	2004
Ishizu H, Kumagai J, Eishi Y, Takizawa T, Koike M	Mucin core protein expression by colorectal mucinous carcinomas with or without mucus hyperplasia.	J Gastroenterol	39	125-13	2004
Takemoto M, Mori Y, Ueda K, Kondo K, Yamanishi K	Productive human herpesvirus 6 infection causes aberrant accumulation of p53 and prevents apoptosis.	J Gen Virol	85	869-879	2004
Amano H, Morimoto K, Senba M, Wang H, Ishida Y, Kumatori A, Yoshimine H, Oishi K, Mukaida N, Nagatake T	Essential contribution of monocyte chemoattractant protein-1/C-C chemokine ligand-2 to resolution and repair processes in acute bacterial pneumonia.	J Immunol	172	398-409	2004
Saito T, Okumura A, Watanabe H, Asano M, Ishida-Okawara A, Sakagami J, Sudo K, Hatano-Yokoe Y, Abo T, Iwakura Y, Suzuki K, Yamagoe S	Increase of Hepatic NKT Cells in LECT2-Deficient Mice Contributes to Severe Concanavalin A-Induced Hepatitis.	J Immunol	173	579-585	2004