

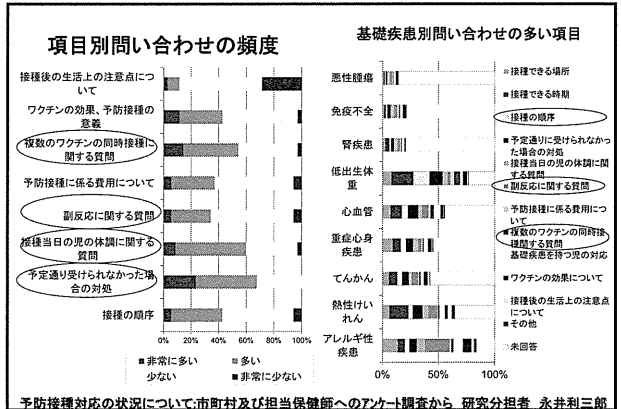
調査目的: 予防接種間違い事例の状況を把握することにより、事例の傾向を集計して自治体に還元するとともに、原因と改善点ならびに事例後の対応について検討し、今後の予防接種実施において活用できる間違い防止マニュアルを策定する。

1350自治体から回答があった(回答率77.5%)、各事例について「あり」と回答した自治体数、件数、人数

	自治体数	件数	人数	件数が多い順位
1. 期限切れ	50	71	155	6
2. 種類間違い	209	301	314	2
3. 接種量間違い	120	229	242	3
4. 接種方法間違い	13	12	12	8
5. 接種間隔間違い	302	1,175	1,191	1
6. 同じ接種器具使用	14	14	54	7
7. 接種年齢間違い	71	184	184	5
8. 接種回数間違い	92	194	194	4
9. その他	13	14	21	—
合計	516	2,194	2,367	—

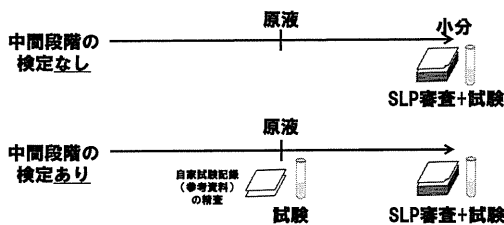
※1 自治体数の合計は複数事例の回答があった場合は1つとして計上、2011年1年間の調査
 ※2 件数、人数は数の記載があったものみ計上

予防接種間違い事例に関するアンケート調査について 研究分担者 佐藤 弘



サマリーロットプロトコール(SLP)導入

2011年7月4日 厚生労働省令第87号「薬事法施行規則の一部を改正する省令」(薬事法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)の一部(第197条)改正)2012年10月1日から施行
 生物学的製剤である医薬品のうち厚生労働大臣が指定するものについては、検定申請時に製造・試験記録等要約書(SLP)を提出すること等



ワクチンの品質管理とSLP審査制度の導入について～ 試行から施行へ～ 研究分担者 落合雅樹

原因究明に関する研究

- ワクチンに関連する副反応の報告は少なくないが、本当にワクチンに関連あるのか？
- 日本人は、副反応に対して敏感であると考えられるが、特に近年普及している同時接種において副反応が生じた場合、実際は関連のないワクチンまでその後の接種が懸念される事態が生じないとも限らない

白血球遊走試験(leukocyte migration test, LMT)の原理

白血球遊走試験(LMT)とは、患者リンパ球(感作リンパ球)と薬剤(抗原)の反応により、リンホカインを産生させ、リンホカインの一種であるケモカイン(白血球遊走促進因子(LMIF))と阻止因子(LMIF)を検出する。
 ※:主に遅延型過敏反応(type-4)を検出

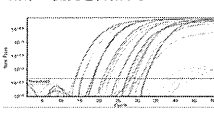
ワクチンに対する遅延型過敏反応の検出としての白血球遊走試験の検討 研究分担者 瀧野明彦、研究協力者 大石智洋

発疹の認められる疾患の類症鑑別診断法の開発

- 風疹(Measles virus)
- 麻疹(Rubella virus)
- エンテロウイルス感染症
- 伝染性紅斑(Human parvovirus B19)
- 突発性発疹(Human herpesvirus 6/7 (HHV6/7))
- 伝染性単核症(EB virus)
- マイコプラズマ
- 日本紅斑熱(*Rickettsia japonica*)
- 発疹チフス(*Rickettsia prowazekii*)
- つがむし病(*Orientia tsutsugamushi*)
- しょう紅熱/溶連菌感染症(A群β溶連菌)他

Real-time PCRの系は、single tube real-time PCRの系と同程度の検出感度であり、1チューブで3種類の診断が可能であった。

今後、マイコプラズマを加えた4種類同時検出系の開発を目指す。
 B19, HHV6/7, 麻疹、風疹の診断系は既に報告されているため、これらに加えて今回のエンテロウイルス、マイコプラズマ、溶連菌感染症の少なくとも8種類の迅速診断系の開発を目指す。



発疹の認められる疾患の類症鑑別診断法の開発 研究分担者 新井 智

海外のAEFI制度のまとめ

	米国	韓国	デンマーク	フィンランド	英国	台湾
シグナル探知のためのサーベイランスは？	○ (VEARS)	○	○	○	○ (Yellow Card Scheme)	× (Case Based)
予防接種後副反応報告専用の報告フォーム(ウェブ)があるか？	○	○	○	○	○	×
予防接種後副反応報告のレポートを専門に扱う機関があるか？	CDC (VSO)	KCDC	Medicines Agency	THL	MRHA	TCDC
仮説(因果関係)を確認するデータベースは？	○ (VSD)	×	○ (CPR)	○	○ (GPRD)	×
rapid response teamの存在？	CDC	KCDC	★	THL	★	保健所 (FETP)
補償を決定する機関は？	HRSA	○	保健省	保健省	保健省	保健省
補償金と出所は？	Tax	Tax	Tax	保険会社・企業のプール	Tax	Tax + 企業への課税

★: active surveillanceを行う

台湾におけるAEFI事例に対する対応や規則に関する情報収集 研究分担者 砂川高正、研究協力者 神谷 元

**厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会
日本脳炎に関する小委員会(2012年12月13日)**

本年7月と10月に発生した日本脳炎予防接種後の死亡事例についてのワクチン接種との因果関係の評価、日本脳炎の発生動向及び日本脳炎ワクチンが現ワクチンに切り替わった後の予防接種後副反応報告状況等について審議。

○日本脳炎の予防接種後の死亡事例について、前回検討後に追加で入手された詳細情報をもとに審議したが、いずれの事例もワクチンとの直接的な明確な因果関係は認められず、他の要因により発生した可能性が高いとされた(1例は不整脈による突然死、1例は感染症による脳炎・脳症)。

また、現ワクチンに切り替わった後に報告された脳炎・脳症の例(19例)についても追加で新たに得られた情報をもとに検討した結果、感染症等の他の要因により発生した可能性がある事例も多く含まれており、また、報告頻度も国際的に比較しても異常とは言えないとされた。

○副反応報告状況の検討結果と日本脳炎ウイルスのリスクは依然脅威であることをあわせて、前回の結論(日本脳炎ワクチンの接種中止は必要がない)を変更する必要はないとされた。

予防接種部会第二次提言と予防接種法改正の動き 研究分担者 岡部信彦

**予防接種副反応に関連するといわれている疾患の
自然発生率、接種後の発生率について(ベースライン調査)
～平常時に調査しておくことが重要～**

ADEM

血小板減少性紫斑病

Item	IC	IK	Y	255	IK	254	252P
Subject	5	5	5	5	5	5	5
Age	000000	000000	000000	000000	000000	000000	000000
Sex	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
Height	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
Weight	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
Year	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000
Month	00	00	00	00	00	00	00
Day	00	00	00	00	00	00	00
Time	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000
YearMonthDay	000000	000000	000000	000000	000000	000000	000000
YearMonthDayTime	0000000000	0000000000	0000000000	0000000000	0000000000	0000000000	0000000000
YearMonthDayTimeSec	000000000000	000000000000	000000000000	000000000000	000000000000	000000000000	000000000000
YearMonthDayTimeSecMilli	00000000000000	00000000000000	00000000000000	00000000000000	00000000000000	00000000000000	00000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicro	0000000000000000	0000000000000000	0000000000000000	0000000000000000	0000000000000000	0000000000000000	0000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNano	000000000000000000	000000000000000000	000000000000000000	000000000000000000	000000000000000000	000000000000000000	000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPico	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000	00000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemto	0000000000000000000000	0000000000000000000000	0000000000000000000000	0000000000000000000000	0000000000000000000000	0000000000000000000000	0000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAtto	000000000000000000000000	000000000000000000000000	000000000000000000000000	000000000000000000000000	000000000000000000000000	000000000000000000000000	000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZepto	00000000000000000000000000	00000000000000000000000000	00000000000000000000000000	00000000000000000000000000	00000000000000000000000000	00000000000000000000000000	00000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYocto	0000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRonto	000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRontoSexto	00000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRontoSextoQuinto	0000000000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000000000	0000000000000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRontoSextoQuintoQuarto	000000000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000000000	000000000000000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRontoSextoQuintoQuartoTercio	00000000000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000000000	00000000000000000000000000000000000000
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRontoSextoQuintoTercioDuo	00	00	00	00	00	00	00
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRontoSextoQuintoTercioDuoPrimo	00	00	00	00	00	00	00
YearMonthDayTimeSecMilliMicroNanoPicoFemtoAttoZeptoYoctoRontoSextoQuintoTercioDuoPrimoDecimo	00	000	000	00	000	000	000

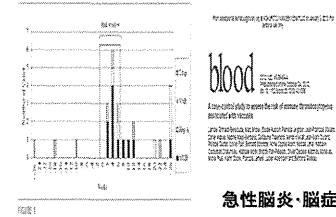
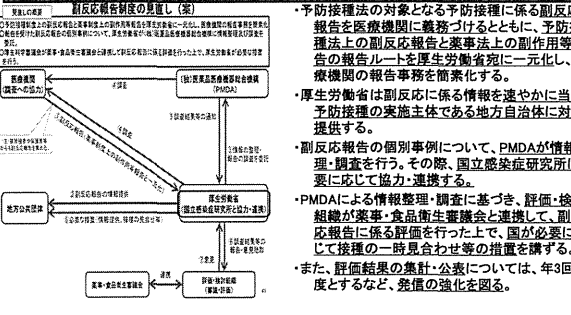


Figure 1. Comparison of the natural incidence rate and the incidence rate after vaccination for ADEM and Thrombocytopenic Purpura. The incidence rate after vaccination is significantly lower than the natural incidence rate. (Reference: [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40], [41], [42], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [56], [57], [58], [59], [60], [61], [62], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [69], [70], [71], [72], [73], [74], [75], [76], [77], [78], [79], [80], [81], [82], [83], [84], [85], [86], [87], [88], [89], [90], [91], [92], [93], [94], [95], [96], [97], [98], [99], [100].)

副反応報告制度について

(厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会資料より)

副反応報告を幅広く求め、専門家による調査・評価を行った上で、必要に応じて迅速かつ適切な措置を講じることや、国民や報道機関への積極的な情報提供が重要



副反応報告制度について

(厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会資料より)

副反応報告を幅広く求め、専門家による調査・評価を行った上で、必要に応じて迅速かつ適切な措置を講じることや、国民や報道機関への積極的な情報提供が重要

集計グラフ作成など

平成 24 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：インフルエンザウイルス複製に関与する宿主因子とウイルス因子のインターフェースを標的とした新規抗ウイルス薬探索の基盤研究

課題番号：H23-新興-一般-013

予定期間：H23年度からH25年度まで

研究代表者：永田 恭介

所属研究機関：筑波大学

所属部局：医学医療系

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：1年目 25,875,000円 2年目 23,519,000円

I. 研究の意義

既存の抗インフルエンザウイルス薬は、変異率の高いウイルス遺伝子を標的としたものが主体であり、薬剤耐性株が出現しやすい。この問題を克服する一案として、高度に保存されたウイルス因子、もしくはウイルス因子に作用する宿主因子とウイルス因子の相互作用を標的とした新規抗ウイルス薬を開発することが挙げられる。宿主因子に変異が入ることは無く、そのために宿主因子と相互作用するウイルス因子側の相互作用面にも変異は入りにくい。このような新規抗ウイルス薬開発には、ウイルス因子と宿主因子の機能および構造を明らかにすることが必須である。

II. 研究の目的、期待される成果

(1) インフルエンザウイルスゲノムの複製と転写に関与する宿主因子の同定

ウイルスゲノムの複製と転写を担うウイルスポリメラーゼは、他のウイルス遺伝子と比較して、高度に保存されている。また、ウイルスゲノムの複製・転写反応には、多くの宿主因子が必須である。従って、ウイルスポリメラーゼとその機能を制御する宿主因子（基本的に変異フリー）の相互作用面は、新規抗ウイルス薬の標的として最適である。本項目では、インフルエンザウイルスゲノムの複製および転写に関わる宿主因子を同定し、ウイルス RNA ポリメラーゼの活性制御機構と、それに関わる機能構造を明らかにし、新規抗ウイルス薬探索の基盤研究に資する。

(2) ウイルス RNA ポリメラーゼの構造解析

本項目では、ウイルスポリメラーゼ複合体の完全長の構造を決定し、低分子化合物が結合できる新規標的部位を探索する。

(3) インフルエンザウイルスゲノム複製・転写を阻害する化合物の探索

本項目では、まず、抗ウイルス薬候補のスクリーニング系を確立する目的で、PB1-PA 相互作用部位を標的として、*in silico* スクリーニング→低分子化合物ライブラリー→ウイルスポリメラーゼを阻害する候補化合物探索のシステムを構築する。これにより、既存の抗インフルエンザウイルス薬とは異なるメカニズムで、インフルエンザウイルス感染を阻害する新規抗ウイルス薬を創薬する方法論の構築に資する。ついで、ウイルスポリメラーゼと宿主因子の相互作用面を標的として、抗ウイルス薬候補のスクリーニングを行う。

Ⅲ. 2年間の研究成果

(1) インフルエンザウイルスゲノムの複製と転写に関与する宿主因子の同定 (永田・朴・信澤)

新規に複製されたウイルスゲノムは、ウイルスタンパク質 NP と結合して ribonucleoprotein (RNP) 複合体を形成する。しかし、試験管内ゲノム複製反応に必須な宿主因子である MCM 複合体と NP を添加したのみでは、子孫 RNP 複合体は形成されない。平成 23 年度では、この過程を促進する宿主因子として、宿主のスプライシング因子である UAP56 に着目し、ウイルスゲノム複製と協調して UAP56 によって NP がウイルスゲノム上に配置されることを明らかにした。平成 24 年度では、UAP56 と NP の複合体形成機構を解析した。生化学的解析より、UAP56 は NP の N 末端から約 20 アミノ酸を認識して結合することが示唆された。UAP56 との結合に必須な NP の N 末端領域は、NP 単独では構造をもたず、不定形である。よって、UAP56 と結合することで、induced fit により機能的な構造を形成すると推測され、現在、結晶構造解析も展開中である。

また、ウイルスポリメラーゼに結合し、RNP 複合体の細胞内動態を決定する新規宿主因子として、YB-1 を同定することにも成功した。

(2) ウイルス RNA ポリメラーゼの全長構造解析 (永田・朴・信澤)

ウイルスポリメラーゼ複合体の完全長構造を決定するため、平成 23 年度では、組換えバキュロウイルス発現系を構築したが、昆虫細胞から抽出した組換えウイルスポリメラーゼは、RNA 合成活性が著しく低下していた。そこで、鶏卵からウイルス粒子を大量に調製後、RNP 複合体を精製し、RNase 処理および種々のカラムを用いてウイルスゲノムおよび NP を除去し、活性を保持したウイルスポリメラーゼを精製した。平成 24 年度では、このサンプルを用いて超高解像度電子顕微鏡による構造解析を行ったが、数分子の NP がウイルスポリメラーゼに結合したままであり、十分なデータが得られなかった。そこで、複数のウイルス株でウイルスポリメラーゼと NP の相互作用を検討したところ、Panama 株の NP はウイルスポリメラーゼに結合しにくいことを見出した。そこで、PR8 株の NP 遺伝子を Panama 株に置換した組換えウイルスを作製し、ウイルスポリメラーゼを精製することで、高純度のウイルスポリメラーゼを調製することに成功した。

(3) インフルエンザウイルスゲノム複製・転写を阻害する化合物の探索 (永田・夏目)

インフルエンザウイルスの RNA ポリメラーゼは PB1 を中心として、PB1 の N 末端に PA、および C 末端に PB2 がそれぞれ結合した複合体を形成する。これまでに、PB1 と PA の相互作用部位の部分結晶構造を決定することに成功している。そこで、抗ウイルス薬候補のスクリーニング系を確立する目的で、PB1-PA 相互作用部位を標的として、*in silico* スクリーニング→低分子化合物ライブラリー→ウイルスポリメラーゼを阻害する候補化合物探索のシステムの構築を行った。これまでの *in silico* 解析とバイオアッセイの結果より、PB1 と PA の結合を阻害する低分子化合物として、化合物 No.38 が得られている。しかし、バイオアッセイの結果より、高い細胞毒性をもつことが指摘されていた。そこで、物性改善を目的として、*in silico* による化合物 No.38 と PA との相互作用モデルを模倣しながら化合物 No.38 とは新しい骨格をもつ化合物の探索 (Scaffold hopping) を実施した。化合物 No.38 をクエリーとした Scaffold hopping では、PA と化合物 No.38 の相互作用モデルより、相互作用に重要とされる水素結合 2 カ所を拘束条件に、約 300 万件の化合物ライブラリーよりドッキング計算によって化合物を絞り込み、40 品目をアッセイ評価対象の化合物に選定した。その結果、数 μM で抗ウイルス活性を示し、100 μM でも細胞毒性が観察されない 2 種類の化合物 (SH-4、

SH-28) を同定することに成功した。また、ドッキング計算より、この2種類の化合物は、共通して、PA の Cys415 番、Ile621 番、Glu623 番、Trp706 番などに結合していると推測された。

IV. 平成 25 年度の課題

(1) インフルエンザウイルスゲノムの複製と転写に関与する宿主因子の同定 (永田・朴・信澤)

UAP56-NP 複合体の相互作用面の構造を決定し、この構造をもとに *in silico* でのドッキングシミュレーションによる抗ウイルス薬の探索を行う。また、これまで実験室株を用いて、ウイルスゲノムの複製・転写機構を明らかにしてきた。平成 25 年度からは、さらにこれまでと同様な方法で宿主因子を同定するとともに、病原性や種特異性が異なる複数の野外株を用いることにより、解析を拡充する。既に、高病原性株のウイルスポリメラーゼ複合体を精製し、試験管内再構成系の構築を行っているところである。

(2) ウイルス RNA ポリメラーゼの構造解析 (永田・朴)

平成 24 年度に調製したウイルス粒子由来のウイルスポリメラーゼ複合体を用いて、超高解像度電子顕微鏡観察および結晶構造解析を行う。

(3) インフルエンザウイルスゲノム複製・転写を阻害する化合物の探索 (永田・夏目)

ウイルスポリメラーゼの変異体を用いた解析から、Leu666 番と Trp706 番が特に重要なアミノ酸であることを見出している。Scaffold hopping の結果で選定された SH-4、SH-28 とともに、Trp706 番に結合することが計算予測されており、構造的に類似した周辺化合物を再検索して、Leu666 番との結合も予測される化合物について、さらに評価を行う。現在、製薬企業と創薬へのステップアップに関する議論をすすめているところである。

V. 行政施策への貢献の可能性

薬剤耐性株の出現頻度が低い新規抗ウイルス薬を開発することで、新型インフルエンザ出現に対する事前準備として、1つのオプションになりうる。また、構造生物学的な解析手法を導入することで、感染症基盤研究の技術水準が向上することが期待される。

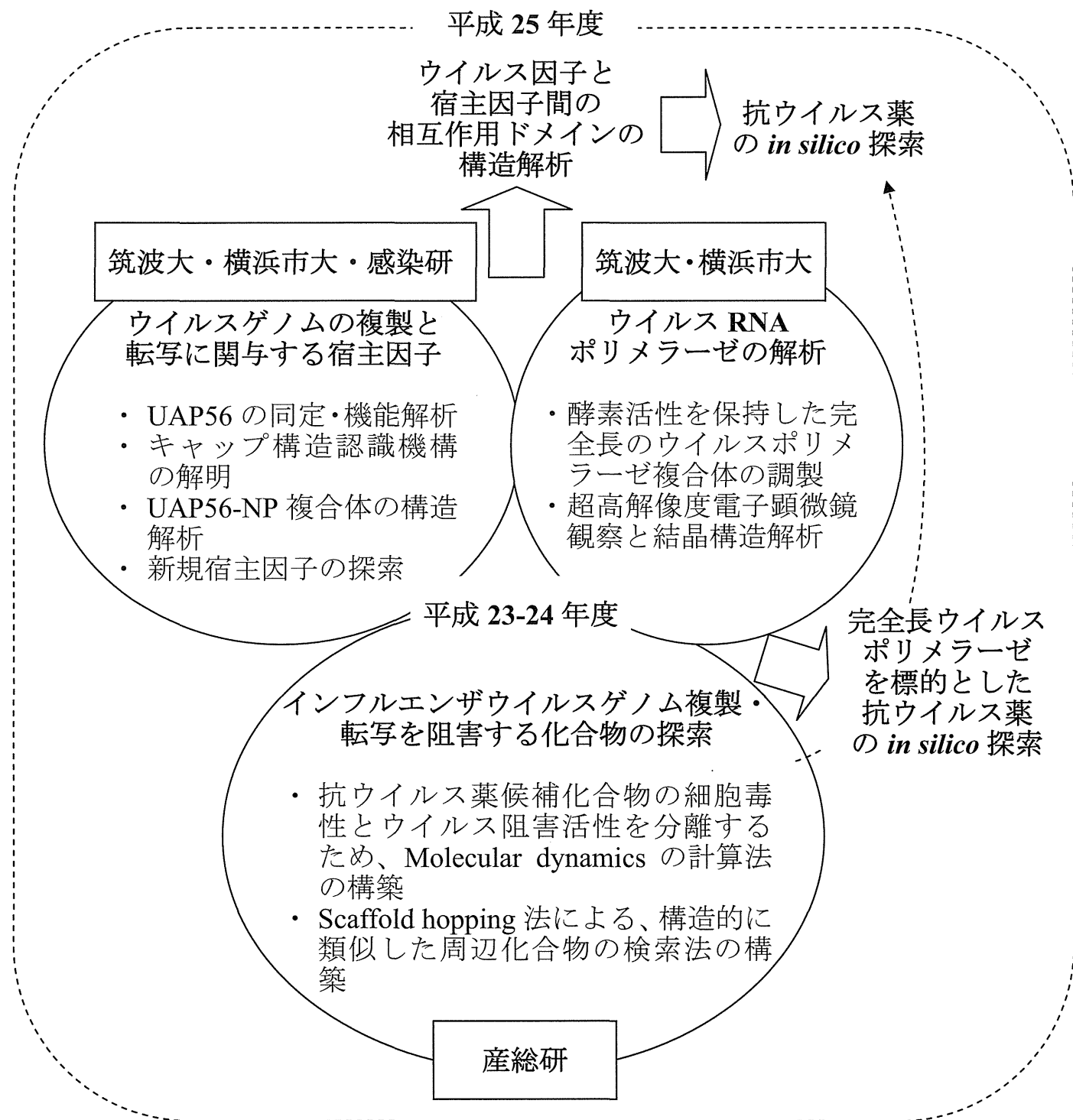
VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者：永田 恭介

1. Kawaguchi A, Matsumoto K, Nagata K. YB-1 functions as a porter to lead influenza virus ribonucleoprotein complexes to microtubules. *J. Virol.*, 2012; 86(20): 11086-11095.
2. Onomoto K, Jogi M, Yoo JS, Narita R, Morimoto S, Takemura A, Sambhara S, Kawaguchi A, Osari S, Nagata K, Matsumiya T, Namiki H, Yoneyama M, Fujita T. Critical role of an antiviral stress granule containing RIG-I and PKR in viral detection and innate immunity. *PLoS One*, 2012; 7(8): e43031.
3. Takeuchi K, Nagata N, Kato SI, Ami Y, Suzaki Y, Suzuki T, Sato Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Mori K, Van Nguyen N, Kimura H, Nagata K. Wild-type measles virus with the hemagglutinin protein of the edmonston vaccine strain retains wild-type tropism in macaques. *J. Virol.*, 2012; 86(6): 3027-3037.
4. Kato SI, Nagata K, Takeuchi K. Cell tropism and pathogenesis of measles virus in monkeys. *Front. Microbiol.*, 2012; 3: 14.

VII. III (2年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

・過去に所属した研究機関の履歴

- 1981年9月 アルバート・アインシュタイン医科大学発生生物・癌研究部門・博士研究員
 1984年7月 スローンケタリング記念癌研究所分子生物・ウイルス研究系・研究員
 1985年2月 国立遺伝学研究所分子遺伝研究部門・助手
 1991年4月 東京工業大学生命理工学部・助教授
 1999年4月 東京工業大学大学院生命理工学研究科・助教授(改組により)
 2001年2月 筑波大学基礎医学系・教授(東京工業大学大学院生命理工学研究科・教授併任)
 2001年4月 筑波大学基礎医学系・教授
 2004年4月 筑波大学・大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻／・基礎医学系・教授(改組により)
 2006年4月 筑波大学・大学院人間総合科学研究科生命システム医学専攻・教授(改組により)
 2011年10月 筑波大学・医学医療系・教授(改組により)

・主な指導を受けた研究者

山田正篤(東京大学薬学部)

Jerard Hurwitz(アルバート・アインシュタイン医科大学発生生物・癌研究部門)

石浜明(国立遺伝学研究所分子遺伝研究部門)

・主な研究課題

- 1981年9月 Dr. Hurwitz に師事し、アデノウイルスゲノムの複製機構を明らかにした。
 1984年7月 Dr. Hurwitz の研究員として、アデノウイルスゲノムの複製に関わる宿主因子の同定と機能解析
 1985年2月 石浜明教授が主宰する研究室において、インフルエンザウイルスゲノム転写の分子機構解析
 1991年4月以降
 研究室を主宰し、インフルエンザウイルスゲノム複製の分子機構解析、インフルエンザウイルスゲノム複製に関わる宿主因子の同定と機能解析をすすめるとともに、インフルエンザウイルスRNA依存性RNAポリメラーゼの機能構造の解析をすすめている(本研究課題の分担研究者である朴博士との共同研究)。

・これまでの研究実績

※研究代表者の本研究の成果以外の実績も記載してください。

(成果概要VIと重複するものや本研究成果によるものは、**太字・斜体**文字で記載してください)

※発表論文名・学協会誌名・発表年(西暦)、知的財産権の取得及び申請状況、研究課題の実施を通じた政策提言(寄与した指針又はガイドライン等)のうち、主なものを選択し、直近年度から順に記載してください。

1. **Kawaguchi A, Matsumoto K, Nagata K. YB-1 functions as a porter to lead influenza virus ribonucleoprotein complexes to microtubules. *J. Virol.*, 2012; 86(20): 11086-11095.**
2. Komatsu T, Nagata K. Replication-uncoupled histone deposition during adenovirus DNA replication. *J. Virol.*, 2012; 86(12): 6701-6711.
3. **Onomoto K, Jogi M, Yoo JS, Narita R, Morimoto S, Takemura A, Sambhara S, Kawaguchi A, Osari S, Nagata K, Matsumiya T, Namiki H, Yoneyama M, Fujita T. Critical role of an antiviral stress granule containing RIG-I and PKR in viral detection and innate immunity. *PLoS One*, 2012; 7(8): e43031.**
4. **Kato SI, Nagata K, Takeuchi K. Cell tropism and pathogenesis of measles virus in monkeys. *Front. Microbiol.*, 2012; 3: 14.**
5. Okuwaki M, Sumi A, Hisaoka M, Saotome-Nakamura A, Akashi S, Nishimura Y, Nagata K. Function of homo- and hetero-oligomers of human nucleoplasm/nucleophosmin family proteins NPM1, NPM2 and NPM3 during sperm chromatin remodeling. *Nucleic Acids Res.*, 2012; 40(11): 4861-4878.
6. Samad MA, Komatsu T, Okuwaki M, Nagata K. B23/nucleophosmin is involved in regulation of adenovirus chromatin structure at late infection stages, but not in virus replication and transcription. *J. Gen. Virol.*, 2012; 93(6): 1328-1338.
7. **Takeuchi K, Nagata N, Kato SI, Ami Y, Suzaki Y, Suzuki T, Sato Y, Tsunetsugu-Yokota Y, Mori K, Van Nguyen N, Kimura H, Nagata K. Wild-type measles virus with the hemagglutinin protein of the edmonston vaccine strain retains wild-type tropism in macaques. *J. Virol.*, 2012; 86(6): 3027-3037.**
8. Tojino M, Mori M, Kasuya MC, Hatanaka K, Kawaguchi A, Nagata K, Shirai T, Mizuno M. Immobilization of fluoros oligosaccharide recognized by influenza virus on polytetrafluoroethylene filter. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012; 22(2): 1251-1254.
9. **Fukuoka M, Minakuchi M, Kawaguchi A, Nagata K, Kamatari YO, Kuwata K. Structure-based discovery of anti-influenza virus A compounds among medicines. *Biochim. Biophys. Acta.*, 2012; 1820(2): 90-95.**
10. Mori K, Haruyama T, Nagata K. Tamiflu-resistant but HA-mediated cell-to-cell transmission through apical membranes of cell-associated influenza viruses. *PLoS One*, 2011; 6(11):e28178.
11. Numajiri-Haruki A, Naito T, Nishie T, Saito S, Nagata K. Interferon-inducible antiviral protein MxA enhances cell death triggered by endoplasmic reticulum stress. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2011; 31: 847-856.
12. Kato K, Okuwaki M, Nagata K. Role of Template Activating Factor-1 as a chaperone in linker histone dynamics. *J. Cell Sci.*, 2011; 124: 3254-3265.
13. Numata M, Nagata K. Synergistic requirement of orphan nonamer-like elements and DNA bending enhanced by HMGB1 for RAG-mediated nicking at cryptic 12-RSS but not authentic 12-RSS. *Genes Cells*, 2011; 16:879-895.
14. **Wakai C, Iwama M, Mizumoto K, Nagata K. Recognition of cap structure by influenza B virus RNA polymerase is less dependent on the methyl residue than recognition by influenza A virus polymerase. *J. Virol.*, 2011; 85: 7504-7512.**
15. **Kawaguchi A, Momose F, Nagata K. Replication-coupled and host factor-mediated encapsidation of**

the influenza virus genome by viral nucleoprotein. J. Virol., 2011; 85: 6197-6204.

16. Kadota S, Nagata K. pp32, an INHAT component, is a transcription machinery recruiter for maximal induction of IFN-stimulated genes. *J. Cell Sci.*, 2011; 124: 892-899.
17. Numata M, Saito S, Nagata K. RAG-dependent recombination at cryptic RSSs within TEL-AML1 t(12;21)(p13;q22) chromosomal translocation region. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2010; 402: 718-724.
18. Jo S, Kawaguchi A, Takizawa N, Morikawa Y, Momose F, Nagata K. Involvement of vesicular trafficking system in membrane targeting of the progeny influenza virus genome. *Microbes Infect.*, 2010; 12: 1079-1084.
19. Takagi M, Motohashi K, Nagai A, Izumikawa M, Tanaka M, Fuse S, Doi T, Iwase K, Kawaguchi A, Nagata K., Takahashi T, Shin-Ya K. Anti-influenza virus compound from *Streptomyces* sp. RI18. *Org. Lett.*, 2010; 12: 4664-4666.
20. Takizawa N, Kumakura M, Takeuchi K, Kobayashi N, Nagata K. Sorting of influenza A virus RNA genome segments after nuclear export. *Virology*, 2010; 401: 248-256.
21. Sugiyama K, Obayashi E, Kawaguchi A, Tame JR, Nagata K., Park SY. Structural insight into a novel subunit contact within influenza virus RNA polymerase. *EMBO J.*, 2009; 28: 1803-1811.
22. Obayashi E, Yoshida H, Kawai F, Shibayama N, Kawaguchi A, Nagata K., Tame JR, Park SY. The structural basis for an essential subunit interaction in influenza virus RNA polymerase. *Nature*, 2008; 454: 1127-1131.
23. Murayama A, Omori K, Fujimura A, Minami H, Yasuzawa-Tanaka K, Kuroda T, Oie S, Daitoku H, Okuwaki M, Nagata K., Fukamizu A, Kimura K, Shimizu T, Yanagisawa J. Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status. *Cell*, 2008; 133: 627-639.
24. Nagata K., Kawaguchi A, Naito T. Host factors for replication and transcription of the influenza virus genome. *Rev. Med. Virol.*, 2008; 18: 247-260.
25. Kawaguchi A, Nagata K. *De novo* replication of the influenza virus RNA genome is regulated by a DNA replicative helicase, MCM. *EMBO J.*, 2007; 26: 4566-4575.
26. Naito T, Kiyasu Y, Sugiyama K, Kimura A, Nakano R, Matsukage A, Nagata K. A novel influenza virus replicon system in yeast identified Tat-SF1 as a stimulatory host factor for viral RNA synthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007; 104: 18235-18240.
27. Naito T, Momose F, Kawaguchi A, Nagata K. Involvement of Hsp90 in assembly and nuclear import of the influenza virus RNA polymerase subunits. *J. Virol.*, 2007; 81: 1339-1349.
28. Takizawa N, Watanabe K, Nouno K, Kobayashi N, Nagata K. Association of functional influenza viral proteins and RNAs with nuclear chromatin and sub-chromatin structure. *Microbes Infect.*, 2006; 8: 823-833.
29. Jin C, Kato K, Chimura T, Yamasaki T, Nakade K, Murata T, Li H, Pan J, Zhao M, Sun K, Chiu R, Ito T, Nagata K., Horikoshi M, Yokoyama K. Regulation of histone acetylation and nucleosome assembly by transcription factor JDP2. *Nat. Struc. Mol. Biol.*, 2006; 13: 331-338.
30. Numajiri A, Mibayashi M, Nagata K. Stimulus- and domain-dependent cell death acceleration by an

- IFN-inducible protein, human MxA. *J. Interf. Cytok. Res.*, 2006; 26: 214-219.
31. Haruki H, Okuwaki M, Miyagishi M, Taira K, Nagata K. Involvement of TAF-I/SET in transcription of adenovirus early genes as a positively acting factor. *J. Virol.*, 2006; 80: 794-801.
 32. Nagata K, Takeyasu K. Nuclear Dynamics –Molecular Biology and Visualozation of the Nucleus-. Tokyo: Springer, 2006.
 33. Kawaguchi A, Naito T, Nagata K. Involvement of Influenza Virus PA Subunit in Assembly of Functional RNA Polymerase Complexes. *J. Virol.*, 2005; 79: 732-744.
 34. Iki S, Yokota S-I, Okabayashi T, Yokosawa N, Nagata K, Fujii N. Serum-dependent expression of promyelocytic leukemia protein suppresses propagation of influenza virus. *Virology*, 2005; 343: 106-115.
 35. Takeuchi K, Takeda M, Miyajima N, Ami Y, Nagata N, Suzaki Y, Shahnewaz J, Kadota S, Nagata K. Stringent requirement of the C protein of wild-type measles virus for growth both in vitro and in macaque. *J. Virol.*, 2005; 79: 7838-7844.
 36. Kadota S, Kanayama T, Miyajima N, Takeuchi K, Nagata K. Enhancing of measles virus infection by Magnetofection. *J. Virol. Meth.*, 2005; 128: 61-66.
 37. Kadir T, Mibayashi M, Sugiyama K, Saito S, Numajiri A, Nagata K. Nuclear MxA proteins form a complex with influenza virus NP and inhibit the transcription of the engineered influenza virus genome. *Nucleic Acids Res.*, 2004; 32: 643-652.
 38. Takeuchi K, Kadota S, Takeda M, Miyajima N, Nagata K. Measles virus V protein blocks interferon (IFN)- α/β but not IFN- γ signaling by inhibiting STAT1 and STAT2 phosphorylation. *FEBS Lett.*, 2003; 545: 177-182.
 39. Momose F, Naito T, Yano K, Sugimoto S, Morikawa Y, Nagata K. Identification of Hsp90 as a stimulatory host factor involved in influenza virus RNA synthesis. *J. Biol. Chem.*, 2002; 277: 45306-45314.
 40. Momose F, Basler C F, O'Neill R E, Iwamatsu A, Palese P, Nagata K. The cellular splicing factor RAF-2p48/NPI-5/BAT1/UAP56 interacts with the influenza virus nucleoprotein and enhances viral RNA synthesis. *J. Virol.*, 2001; 75: 1899-1908.
 41. Watanabe K, Takizawa N, Katoh M, Hoshida K, Kobayashi N, Nagata K. Inhibition of nuclear export of ribonucleoprotein complexes of influenza virus by leptomycin B. *Virus Res.*, 2001; 77, 31-42.
 42. Nakade K, Handa H, Nagata K. Promoter structure of the MxA gene that confers the resistance to influenza virus. *FEBS Lett.*, 1997; 418: 315-318.
 43. Momose F, Handa H, Nagata K. Identification of host factors that regulate the influenza virus RNA polymerase activity. *Biochimie*, 1996; 7: 1103-1108.
 44. Watanabe K, Handa H, Mizumoto K, Nagata K. Mechanism for inhibition of influenza virus RNA polymerase activity by matrix protein. *J. Virol.*, 1996; 70: 241-247.
 45. Nagata K, Kawase H, Handa H, Yano K, Yamasaki M, Ishimi Y, Okuda A, Kikuchi A, Matsumoto K. Replication factor encoded by a putative oncogene, set, associated with myeloid leukemogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995; 92: 4279-4283.
 46. Shimizu K, Handa H, Nakada S, Nagata K. Regulation of influenza virus RNA polymerase activity by

- cellular and viral and factors. *Nucleic Acids Res.*, 1994; 22: 5047-5053.
47. Nakayama M, Yazaki K, Kusano A, Nagata K, Hanai N, Ishihama A. Structure of mouse Mx1 protein: Molecular assembly and GTP-dependent conformational change. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268: 15033-15038.
48. Yamanaka K, Ogasawara N, Yoshikawa H, Ishihama A, Nagata K. *In vivo* analysis of the promoter structure of the influenza virus RNA genome using a transfection system with an engineered RNA. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1991; 88: 5369-5373.
49. Yamanaka K, Ishihama A, Nagata K. Reconstitution of influenza virus RNA-nucleoprotein complexes structurally resembling native viral ribonucleoprotein cores. *J. Biol. Chem.*, 1990; 265: 11151-11155.

インフルエンザウイルス複製に関する宿主因子とウイルス因子の
インターフェースを標的とした新規抗ウイルス薬探索の基盤研究

研究代表者 永田恭介 (筑波大学医学医療系)

- インフルエンザウイルスの複製・転写を阻害する化合物の探索
 - ウイルスポリメラーゼを標的とした化合物 複数の候補化合物を得て、低毒性化、低分子量化など物性改善中
 - 宿主因子とウイルス因子の結合面を標的とした化合物
- ウイルス複製と転写に関する 宿主因子の同定とその機構解析
 - 新規宿主因子の同定と機能解析 J. Virol., 2011; J. Virol., 2012
 - 同定した宿主因子とウイルス因子の相互作用機構 RAF-2p48/UAP56とNPの相互作用機構
- ウイルス因子と宿主因子の構造解析
 - ウイルスポリメラーゼ複合体の全長構造 全長の複合体精製に成功 → 解析中
 - 同定した宿主因子とウイルス因子の構造解析 RAF-2p48/UAP56とNP

現在のインフルエンザウイルス感染症に対する対策と問題点

ワクチン

利点	問題点
感染前に予防ができる 症状の重症化を防ぐ	製造に発育鶏卵を使用するため、 十分量の提供には時間を要する 突発的に新型ウイルスが 流行した際に対応が遅れる

抗インフルエンザ薬(タミフル・リレンザなど)

利点	問題点
症状の緩和に即効性がある 備蓄が可能である	薬剤耐性ウイルスの出現により 薬効が失われる 日本が特許を持つ薬剤が 開発されていない

耐性ウイルスの出現しにくい、日本発の抗インフルエンザ薬の開発！！

耐性ウイルスが出現しにくい
抗インフルエンザ薬の開発の概要

ウイルスRNAポリメラーゼの特徴

- PB1, PB2, およびPAの3つのサブユニットから構成される
- ウイルスゲノムの転写・複製 反応の両方を担う
- 宿主細胞にウイルスRNAポリメラーゼを代替する酵素はない
- ウイルスRNA合成の活性促進には宿主因子を必要とする

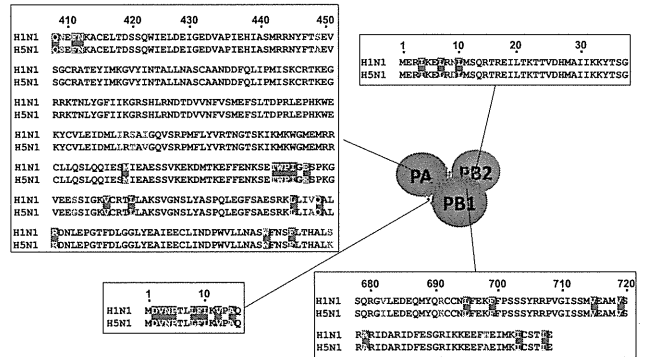


ウイルスポリメラーゼは、他のウイルス因子よりもウイルス株間で高度に保存されている

ポリメラーゼと相互作用する宿主因子側の構造に変異が入ることはない
→ポリメラーゼ側の相互作用部位にも変異は入りにくいはずである

ウイルスRNAポリメラーゼの機能を阻害する抗ウイルス薬の開発

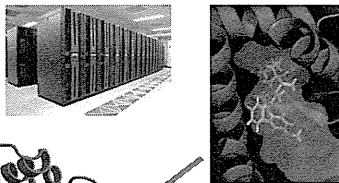
ヒトH1N1 (1934) and トリH5N1 (2003)の
ウイルスポリメラーゼのアミノ酸配列比較



Amino acids involved in subunit contact sites are completely conserved after 70 years!!

PA-PB1複合体の結晶構造を基盤とした分子動力学計算による
候補化合物のスクリーニング

Mimicking the PB1 structure important for the interaction with PA



候補化合物スクリーニング-1

300万化合物データベース

↓ *in silico*, Docking simulation

209化合物

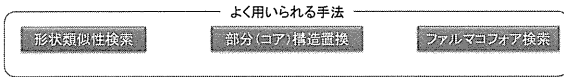
→ #38, #166 (共通骨格; 毒性強)

Plaque assay *in vitro* analysis (Transcription, binding assay)

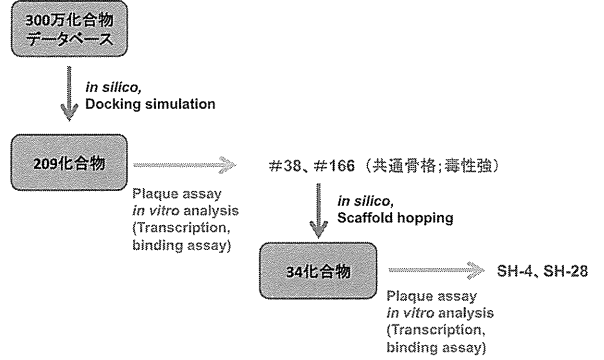
	10	30	100	[μM]
#38				
#166				

Scaffold Hopping (Lead Hopping) とは

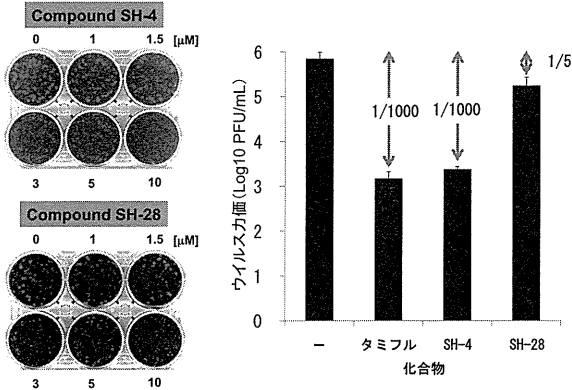
既にポケットに結合する化合物は知られているが、特許上の理由、毒性などの物性改善などにより骨格変換 (scaffold hopping) が必要な場合に、新規骨格構造を持つ活性候補化合物を見出す戦略



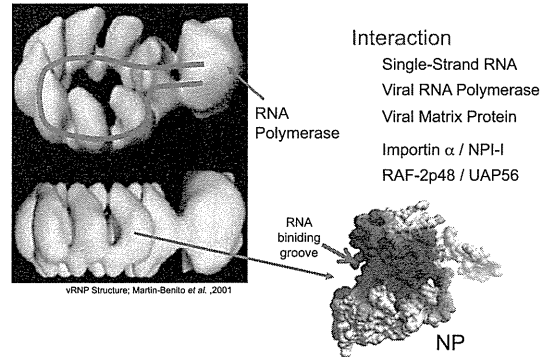
候補化合物スクリーニング-2



SH化合物の抗インフルエンザウイルス増殖活性



インフルエンザウイルスNPの特性



NPに相互作用するRAF-2p48はDExD-box RNA Helicase



p48



RAF-2p48 / BAT1 / UAP56 is

An essential splicing factor, which is recruited to the pre-mRNA dependent on U2AF⁶⁵, and is required for the U2 snRNP-branchpoint interaction.

Fleckner J et al. 1997 *Genes Dev*

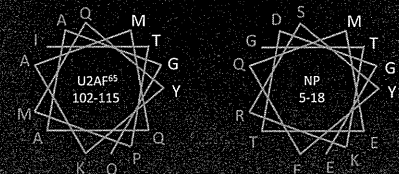
The splicing factor UAP56 functions in coupling the splicing and mRNA export machineries by recruiting ALY to the spliced mRNP.

Luo M et al. 2001 *Nature*

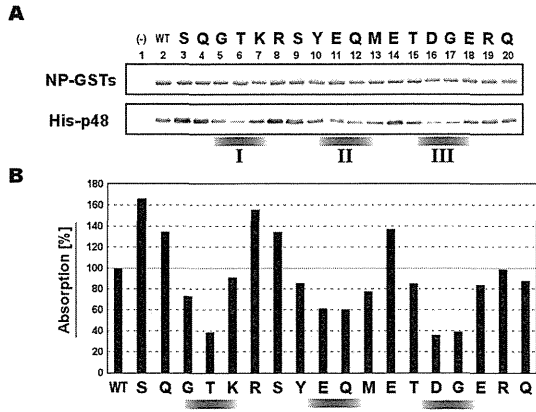
U2AF⁶⁵ と NPに結合するRAF-2p48のドメインの予測

Human U2AF⁶⁵ 102 115
I T P M Q Y K A M Q A A G Q

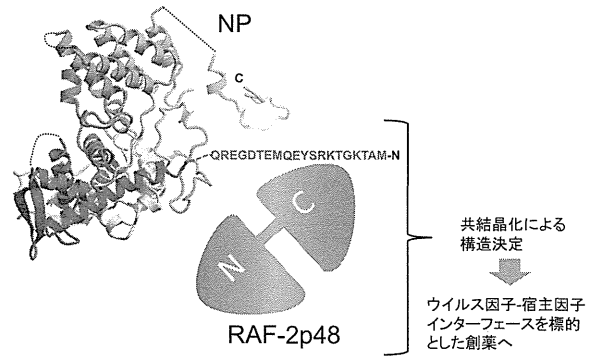
Influenza A virus NP 5 18
G T K R S Y E Q M E T D G E



RAF-2p48と変異型NPの相互作用



RAF-2p48とNPの相互作用領域、および今後の展望



平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 成果概要

研究課題：顧みられない寄生虫病の効果的監視法の確立と感染機構の解明に関する研究課題番号：H23—新興—一般—014予定期間：H23年度からH25年度まで研究代表者：野崎 智義所属研究機関：国立感染症研究所所属部局：寄生動物部職名：部長年次別研究費（交付決定額）：1年目 43,434,000円 2年目 38,612,000円I. 研究の意義、必要性

- (1) 国内の顧みられない寄生虫症の監視機構が不備、効果的サーベイランス系の構築が必要
- (2) 原虫・蠕虫の遺伝子鑑別法、寄生虫症の簡易血清診断キットの整備が不十分
- (3) 寄生虫症の感染機構・病原機構等の解明が診断法・治療法の構築に不可欠
- (4) 新興寄生虫症の海外からの侵入・国内発生に備えた研究グループ・診断ネットワークの育成が不可欠

II. 研究の目的、期待される成果

- (1) アカントアメーバ角膜炎・ジアルジア腸炎・アメーバ赤痢等の分子型別法の確立、監視網の構築による監視体制の強化
- (2) イヌ回虫等幼虫移行症・肺吸虫症・アニサキス・住血吸虫症・ジアルジア症等の簡易血清診断法・診断キットの確立、安価・簡便な診断を提供
- (3) 赤痢アメーバ原虫の病原機構・細胞分化機構・薬剤耐性機構の解明により、感染の分子基盤を理解
- (4) マラリア原虫の薬剤耐性機構の解明と遺伝学的手法の開発により、薬剤耐性克服の技術基盤を構築、トキソプラズマの感染機構の解明
- (5) イヌ回虫等の体内移行の機構の解明、エキノコックスの特異的呼吸鎖の解明と阻害剤のスクリーニングにより、新規薬剤標的を獲得

III. 2年間の研究成果

- ・研究代表者（野崎智義）
赤痢アメーバの病原因子輸送体(システインプロテアーゼ受容体 CPBF1, 6, 8)の同定・機能解明、嚢子化分子機構を解明
- ・研究分担者（濱野真二郎）（注：pathogen-associated molecular pattern）
赤痢アメーバの自然免疫に係る PAMPs の性状解明、定着と腸管内ムチンの糖鎖構造の相関解明
- ・研究分担者（渡辺恒二）
HIV 随伴ジアルジア・クリプトスポリジウム・赤痢アメーバ症の臨床・分子疫学・血清学的特徴解明
- ・研究分担者（八木田健司）
ジアルジア・クリプトスポリジウム症診断用単クローン抗体の単離、診断法、キットの確立、アカントアメーバ遺伝子型別確立
- ・研究分担者（井上幸次）
アカントアメーバ角膜炎の監視システム構築、疫学・分子疫学情報発信、薬剤感受性評価法確立
- ・研究分担者（永宗喜三郎）
トキソプラズマ感染抵抗性 CHO 株のスクリーニング・分離、感染哺乳動物細胞の網羅的発現解析
- ・研究分担者（平井誠）
高度遺伝変異体マラリア原虫の作出成功、薬剤耐性株作出と全ゲノム解析による証明
- ・研究分担者（中野由美子）
マラリア原虫ピリメサミンとサルファドキシシン耐性のアフリカ・アジアでの出現順序を示唆
- ・研究分担者（津久井久美子）
赤痢アメーバ薬剤耐性株の EST 解析と耐性候補遺伝子の機能解明
- ・研究分担者（丸山治彦）
イヌ回虫とブタ回虫感染を鑑別する診断法を確立、体内移行における遺伝子発現プロファイル作成
- ・研究分担者（北 潔）：
エキノコックス幼虫の複合体 II の全サブユニットの塩基配列・アミノ酸配列決定、回虫フマル酸還元酵素（複合体 II）の立体構造解明
- ・研究分担者（河津信一郎）：
住血吸虫症検査 ELISA 法を確立、スイギュウでの検査実施
- ・研究分担者（山崎浩）
マンソン孤虫症の迅速診断 ICT キットが完成、顎口虫診断法抗原評価を終了、遺伝子型別を改良
- ・研究分担者（杉山広）
肺吸虫・アニサキスの血清診断・分子鑑別法を改善

IV. 平成25年度の課題

- (1) アカントアメーバ・腸管原虫症・HIV 随伴日和見原虫症の発生動向調査、分離株遺伝子型別、分子疫学による角膜病原性・薬剤感受性との関連性をまとめる
- (2) ジアルジア症・顎口症・肺吸虫症・アニサキス症のキット・診断法の検証
- (3) 住血吸虫症・狐虫症・顎口虫症・イヌ回虫症等のキット・診断法の改善（ヒト・動物・中間宿主、特異性向上）
- (4) 赤痢アメーバ・アカントアメーバ・マラリア原虫等の薬剤耐性の評価、分子機構の解明、出現・拡散時

期の特定

- (5) 赤痢アメーバの病原因子・分化因子・糖鎖認識レクチン・PAMPsの生化学的・生理学的解明
- (6) マラリア原虫高度変異体を用いたアルテミシニン耐性株を選択、責任遺伝子を同定、トキソプラズマ感染感受性ヒト遺伝子の機能の解明
- (7) エキノコックス呼吸鎖複合体II阻害剤スクリーニングのため無細胞タンパク質合成系を確立

V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 顧みられない原虫症・寄生虫症の検査・診断の標準化
- (2) 検査診断キットの開発・普及・供給体制の構築、情報発信（国民・企業の啓発）
- (3) 腸管寄生虫症、アcantアメーバ角膜炎、蟻虫症などの発生動向の把握、情報ネットワークの構築
- (4) 寄生虫症の感染・寄生機構、免疫に関する幅広い知的基盤の整備
- (5) 国内の寄生虫研究グループ・研究者の育成
- (6) 国内研究グループの緊密な連携の確立

VI. 本研究の成果（発表論文・ガイドライン・マニュアル等）

（野崎 智義）

- Furukawa, A., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Cysteine protease-binding protein family 6 mediates the trafficking of amylases to phagosomes in the enteric protozoan *Entamoeba histolytica*. *Inf. Immun.* 2012, in press.
- Furukawa, A., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Novel transmembrane receptor involved in phagosome transport of lysozymes and β -hexosaminidase in the enteric protozoan *Entamoeba histolytica*. *PLoS Pathogens* 8: e1002539, 2012.
- Christy, N., Hencke, J., Escueta-De Cadiz, A., Nazib, F., Thien, H., Yagita, K., Ligaba, S., Haque, R., Nozaki, T., Tannich, E., Herbein, J., and Petri, W. Multi-site performance evaluation of an ELISA for the detection of *Giardia*, *Cryptosporidium*, and *Entamoeba histolytica* antigens in human stool. *J. Clin. Microbiol.* 50, 1762-1763, 2012.
- Jeelani, G., Sato, S., Husain, A., Escueta-de Cadiza, A., Sugimoto, M., Soga, T., Suematsu, M., and Nozaki, T. Metabolic profiling of the protozoan parasite *Entamoeba* revealed activation of unpredicted pathway during encystation. *PLoS ONE* 7, e37740, 2012.
- Husain, A., Sato, D., Jeelani, G., Soga, T., and Nozaki, T. Dramatic increase in glycerol biosynthesis upon oxidative stress in the anaerobic protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6:e1831, 2012.
- Husain, A., Jeelani, G., Sato, D., and Nozaki, T. Global Analysis of gene expression in response to L-cysteine deprivation in the anaerobic protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *BMC Genomics* 12, 275, 2011.
- Mi-ichi, F., Makiuchi, T., Furukawa, A., Sato, D., and Nozaki, T. Sulfate activation in mitochondria plays a crucial role in the proliferation of *Entamoeba histolytica*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1263, 2011.
- Watanabe, K., Gatanaga, H., de Cadiz, A.E., Tanuma, J., Nozaki, T., Oka, S. Amebiasis in HIV-1-infected Japanese men: clinical features and response to therapy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5:e1318, 2011.
- Penuliar, G. M., Furukawa, A., Sato, D., and Nozaki, T. Mechanism of trifluoromethionine resistance in *Entamoeba histolytica*. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 2045-2052, 2011.

（濱野 真二郎）

- Shimokawa, C., Kabir, M., Taniuchi, M., Mondal, D., Kobayashi, S., Ali, I.K., Sobuz, S., Senba, M., Houpt, E., Haque, R., Petri, W.A., Hamano, S. *Entamoeba moshkovskii* is associated with diarrhea in infants and causes diarrhea and colitis in mice. *J. Infect. Dis.* 206(5): 744-51, 2012.
- 原田倫世、濱野真二郎 アメーバ赤痢やクリプトスポリジウム症の現状と最新の知見 化学療法の領域（2011年4月号72-79頁）

（渡辺 恒二）

- Watanabe, K., Gatanaga, H., de Cadiz, A.E., Tanuma, J., Nozaki, T., Oka, S. Amebiasis in HIV-1-Infected Japanese Men: Clinical Features and Response to Therapy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5:e1318, 2011.

（井上 幸次）

- Ikeda Y, Miyazaki D, Yakura K, Kawaguchi A, Ishikura R, Inoue Y, Mito T, Shiraishi A, Ohashi Y, Higaki S, Itahashi M, Fukuda M, Shimomura Y, & Yagita K: Assessment of real-time polymerase chain reaction detection of *Acanthamoeba* and prognosis determinants of acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology* 119:1111-1119, 2012

井上幸次、大橋裕一、江口洋、杉原紀子、近間泰一郎、外園千恵、下村嘉一、八木田健司、野崎智義：わが国のアcantアメーバ角膜炎関連分離株の分子疫学多施設調査（中間報告）. *あたらしい眼科* 29:397-402, 2012

稲葉昌丸、糸井素純、井上幸次、植田喜一、大橋裕一、佐渡一成、水谷聡、宮崎大、宮本仁志、矢倉慶子：コンタクトレンズケース汚染の現状. *日本コンタクトレンズ学会誌* 54:31-40, 2012

井上幸次：□. 眼科疾患 5.角膜炎感染症. *診療ガイドライン UP-TO-DATE[2012-2013]*門脇孝、小室一成、宮地良樹監修、p106-116, メジカルビュー社、東京、2012.

宇野敏彦、福田昌彦、大橋裕一、下村嘉一、石橋康久、稲葉昌丸、井上幸次、植田喜一、江口洋、白石敦、外園千恵、田川義継、近間泰一郎：重症コンタクトレンズ関連角膜炎感染症全国調査. *日眼会誌* 115:107-115, 2011

井上幸次：アcantアメーバ角膜炎. 「*眼科学 第2版 (I)*」丸尾敏夫・本田孔士・白井正彦編 p107-108, 文光堂、東京、2011.

井上幸次：感染性角膜炎全国サーベイランス「*専門医のための眼科診療オリファイ6*」コンタクトレンズ自由在」大橋裕一編 p210-213, 中山書店、東京、2011.

井上幸次、大橋裕一、江口洋、杉原紀子、近間泰一郎、外園千恵、下村嘉一、八木田健司、野崎智義 わが国のアcantアメーバ角膜炎関連分離株の分子疫学多施設調査（中間報告）*あたらしい眼科* in press.

（永宗喜三郎）

- Yamamoto, M., Ma, J.S., Mueller, C., Kamiyama, N., Saiga, H., Kubo, E., Kimura, T., Okamoto, T., Megumi, Okuyama, M., Kayama, H., Nagamune, K., Takashima, S., Matsuura, Y., Soldati-Favre, D., and Takeda, K. ATF6 β is a host cellular target of the *Toxoplasma* virulence factor ROP18. *J. Exp. Med.* 208, 1533-1546, 2011

（平井 誠）

- Suga Y, Nagita A, Takesako R, Tanaka I, Kobayashi K, Hirai M, Matsuoka H. A new glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency variant, G6PD Mizushima, showing increases in serum ferritin and cytosol leucine aminopeptidase levels. *J Pediatr Hematol Oncol.* 33,15-7, 2011

Matsuzaki-Moriya C, Tu L, Ishida H, Imai T, Suzue K, Hirai M, Tetsutani K, Hamano S, Shimokawa C, Hisaeda H. A critical role for phagocytosis in resistance to malaria in iron-deficient mice. *Eur J Immunol.* 41, 1365-75. 2011

（津久井久美子）

- Nakada-Tsukui, K., Tsuboi, K., Furukawa, A., Yamada, Y., and Nozaki, T. A novel class of cysteine protease receptors that mediate lysosomal transport. *Cell. Microbiol.* 14, 1299-317, 2012.

Penuliar, G. M., Furukawa, A., Nakada-Tsukui, K., Husain, A., Sato, D., and Nozaki, T. Transcriptional and functional analysis of trifluoromethionine resistance in *Entamoeba histolytica*. *J. Antimicrob. Chemother.* 67:375-386, 2012.

（北 潔）

Crystal structure of mitochondrial quinol-fumarate reductase from the parasitic nematode *Ascaris suum*. Shimizu, H., Osanai, A., Sakamoto, K., Inaoka, D. K., Shiba, T., Harada, S. and Kita, K. (2012) *J. Biochem.* 151, 589-592

Mitochondrial fumarate reductase as a target of chemotherapy: from parasites to cancer cells. Sakai, C., Tomitsuka, E., Esumi, H., Harada, S. and Kita, K. (2012) *Biochim. Biophys. Acta*, 1820, 643-651

Parasite complex II: unique characteristics and potential as drug targets. Harada, S., Inaoka, D. K., Ohmori, J. and Kita, K. (2012) *Biochim. Biophys. Acta (Bioenergetics)*, in press

Mori, M., Morimoto, H., Kim, Y-P., Ui, H., Nonaka, K., Masuma, R., Sakamoto, S., Kita, K., Tomoda, H., Shiomi, K. and Omura, S. Ukulactones A and B, new NADH-fumarate reductase inhibitors produced by *Penicillium* sp. FKI-3389. *Tetrahedron* 2011, in press.

（丸山 治彦）

Nagayasu E, Ogura Y, Itoh T, Yoshida A, Chakraborty G, Hayashi T, Maruyama H. Transcriptomic analysis of four developmental stages of *Strongyloides venezuelensis*. *Parasitol Int.* 62:57-65, 2013.

Yoshida A, Nagayasu E, Horii Y, Maruyama H. A novel C-type lectin identified by EST analysis in tissue migratory larvae of *Ascaris suum*. *Parasitol*

- Res., 2011. In press
(河津 信一郎)
- Angeles, JM., Goto, Y., Kirinoki, M., Asada, M., Leonardo, L., Rivera, PT., Villacorte, E., Inoue, N., Chigusa, Y., and Kawazu, S. Utilization of ELISA Using Thioredoxin Peroxidase-1 and Tandem Repeat Proteins for Diagnosis of *Schistosoma japonicum* Infection Among Water Buffaloes. **PLoS Negl Trop Dis** 6, e1800, 2012.
- Enomoto, M., #Kawazu, S., Kawai, S., Furuyama, Y., Ikegami, T., Watanabe, J., and Mikoshiba, K. Blockage of spontaneous Ca²⁺ oscillation causes cell death in intraerythrocytic *Plasmodium falciparum*. **PLoS ONE** 7: e39499, 2012 (# equal contribution)
- Asada, M., Goto, Y., Yahata, K., Yokoyama, N., Kawai, S., Inoue, N., Kaneko, O., and Kawazu, S. Gliding motility of *Babesia bovis* merozoites visualized by time-lapse video microscopy. **PLoS ONE** 7: e35227 (2012)
- Kimura, A., Nishikawa, H., Nomura, N., Mitsuyama, J., Fukumoto, S., Inoue, I., and Kawazu, S. In vitro and in vivo antimalarial activity of T-2307, a novel arylamide. **Antimicrob. Agents Chemother.** 56: 2191-2193 (2012)
- Hakimi, H., Asada, M., Angeles, JM., Inoue, N., and Kawazu, S. Coning and characterization of *Plasmodium vivax* thioredoxin peroxidase-1. **Parasitol. Res.** 111: 525-529, 2012.
- Asada, M., Tanaka, M., Goto, Y., Yokoyama, N., Inoue, N., and Kawazu, S. Stable expression of green fluorescent protein and targeted disruption of thioredoxin peroxidase-1 gene in *Babesia bovis* with the WR99210/dhfr selection system. **Mol. Biochem. Parasitol.** (in Press)
- Goto, Y., Duthie MS., Nguyen, TT., Asada, M., Kawazu, S., Carter, D., and Inoue, N. Serological characterizations of tandem repeat proteins for detection of African trypanosome infection in cattle. **Parasitol. Int.** (in Press)
- Nguyen, TT., Goto, Y., Lun, ZR., Kawazu, S., and Inoue, N. Tandem Repeat Proteins as potential diagnostic antigen for *Trypanosoma evansi* infection. **Parasitol. Res.** (in Press)
- Angeles, JM., Goto, Y., Kirinoki, M., Leonardo, L., Rivera, PT., Villacorte, E., Inoue, N., Chigusa, Y., and Kawazu, S. Human antibody response to thioredoxin peroxidase-1 and tandem repeat proteins as immunodiagnostic antigen candidates for *Schistosoma japonicum* infection. **Am. J. Trop. Med. Hyg.** 85: 674-679 (2011)
- Laohasinnarong, D., Thekisoe, OM., Malele, I., Namangala, B., Ishii, A., Goto, Y., Kawazu, S., Sugimoto, C., and Inoue, N. Prevalence of *Trypanosoma* sp. in cattle from Tanzania estimated by conventional PCR and loop-mediated isothermal amplification (LAMP). **Parasitol. Res.** 109: 1735-1739 (2011)
- Usui, M., Fukumoto, S., Inoue, N., and Kawazu, S. Improvement of the observational method for *Plasmodium berghei* oocysts in the midgut of mosquitoes. **Parasit. Vectors** 4: 118 (2011)
- Khukhuu, A., Lan, DT., Long, PT., Ueno, A., Li, Y., Luo, Y., Macedo, AC., Matsumoto, K., Inokuma, H., Kawazu, S., Igarashi, I., Xuan, X., and Yokoyama, N. Molecular epidemiological survey of *Theileria orientalis* in Thua Thien Hue Province, Vietnam. **J. Vet. Med. Sci.** 73: 701-705 (2011)
- Goto, Y., Duthie, MS., Kawazu, S., Inoue, N., and Carter, D. Biased cellular locations of tandem repeat antigens in African trypanosomes. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 405:434-438 (2011)
(山崎 浩)
- Koonmee S., Intapan P.M., Yamasaki H., Sugiyama H., Muto M., Kuramochi T., Kularbkeaw J., Kanpittaya J., Maleewong W., Nawa Y. Molecular identification of a causative parasite species using formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tissues of a complicated human pulmonary sparganosis case without decisive clinical diagnosis. **Parasitology International**, 60: 460-464, 2011.
- Yamasaki H., Ohmae H., Kuramochi T. Complete mitochondrial genomes of *Diplogonoporus balaenopterae* and *Diplogonoporus grandis* (Cestoda: Diphyllbothriidae) and clarification of their taxonomic relationships. **Parasitology International**, 61: 260-266, 2012.
- Yamasaki H., Muto M., Yamada M., Arizono N., Rausch R.L. Validity of the bear tapeworm *Diphyllbothrium ursi* (Cestoda: Diphyllbothriidae) based on morphological and molecular markers. **Journal of Parasitology** 98: (in press), 2012.
- Ikeda T., Tamura D., Sato Y., Ichihashi K., Matsuoka H., Yamasaki H. Two pediatric cases of *Diphyllbothrium nihonkaiense* Infection in Summer 2010. **Pediatrics International**, 54:163-165, 2012.
- Yamasaki H. Current status and perspectives of cysticercosis and taeniasis in Japan. **Korean Journal of Parasitology** 50: (in press), 2012.
- 青笹尚彦, 常深祐一郎, 大藤由佳, 甲斐浩道, 森村壮志, 柿沼 誉, 玉置邦彦, 佐藤伸一, 前田卓哉, 山崎 浩. 有棘顎口虫による幼虫移行症の1例. **皮膚科の臨床**53:887-890, 2011.
- 太田和義, 山崎 哲, 高井哲成, 本城裕美子, 吉井重人, 影山富士人, 山田正美, 記野秀人, 山崎 浩, 武藤麻紀. マス生食によると思われる日本海裂頭条虫症の1例. **日本内科学誌** 2012 (印刷中)
- 山崎 浩, 森嶋康之, 杉山 広, 武藤麻紀. 2010年6月以降に続けて関東地方で発生が確認された新興寄生虫感染症としてのアジア条虫症. **病原微生物検出情報**32:106-107, 2011.
(杉山 広)
- Singh TS, Sugiyama H, Rangsiruji A, Paragonimus and paragonimiasis in India. **Indian J Med Res**, 136, 192-204, 2012.
- Takeda M, Sugiyama H, Singh TS, Some freshwater crabs from northeast India bordered on Myanmar. **J Teikyo Heisei Univ**, 23, 199-213, 2012.
- Taira K, Saitoh Y, Okada N, Sugiyama H, Kapel CMO, Tolerance to low temperatures of *Toxocara cati* larvae in chicken muscle tissue. **Vet Parasitol** 189, 383-386, 2012.
- Li J, Zhao GH, Zhou DH, Sugiyama H, Nisbet AJ, Li XY, Zou FC, Li HL, Ai L, Zhu XQ, Retrotransposon-microsatellite amplified polymorphism, an electrophoretic approach for studying genetic variability among *Schistosoma japonicum* geographical isolates. **Electrophoresis**, 33, 2859-2866, 2012.
- Sugiyama H, Singh TS, Rangsiruji A, Paragonimus (Chapter 39). In **Molecular Detection of Human Parasitic Pathogens** (Liu DY, ed), CRC press, 421-433, 2012.
- Chen F, Li J, Sugiyama H, Weng Y-B, Zou FC, Lin RQ, Yuan ZG, Song HQ, Zhu XQ, Zhao GH, Comparative analysis of 18S and 28S rDNA sequences of *Schistosoma japonicum* from mainland China, the Philippines and Japan. **J Ani Vet Advances**, 10, 2010-2015, 2011.
- Zhao GH, Li J, Chen F, Zou FC, Yang JF, Sugiyama H, Xu MJ, Lin Q, Lin RQ, Zhu XQ, Variability in intron sequences of housekeeping and antigen-coding genes among *Schistosoma japonicum* isolates in mainland China. **Parasitol Int**, 60, 170-174, 2011.
- Zhao GH, Blair D, Li XY, Li J, Lin RQ, Zou FC, Sugiyama H, Mo XH, Yuan ZG, Song HQ, Zhu XQ, The ribosomal intergenic spacer (IGS) region in *Schistosoma japonicum*: structure and comparisons with related species. **Infect Genet Evol**, 11, 610-617, 2011.
- Furuya K, Sugiyama H, Ohta M, Nakamura S, Une Y, Sasaki S, Cerebral microsporidiosis caused by *Encephalitozoon cuniculi* infection in a young squirrel monkey. **J Neuroparasitol** 2, 1-5, 2011.
- Sopunnarat W, Sugiyama H, Rangsiruji A. Morphological and molecular characterization of *Paragonimus paishuihoensis* from Chantaburi Province. **Srinakharinwirot Univ Sci J**, 27, 193-206, 2011.
- Singh TS, Sugiyama H, Devi KR, Singh LD, Binchai S, Rangsiruji A, Experimental infection with *Paragonimus heterotremus* metacercariae of laboratory animals in Manipur, India. **SEA J Trop Med Pub Health**, 42, 34-38, 2011.
- Singh TS, Khamo V, Sugiyama H, Cerebral paragonimiasis mimicking tuberculoma: first case report in India. **Trop Parasitol**, 1, 39-41, 2011.
- 杉山 広, 森嶋康之, 山崎 浩, 春日文子, 食用として販売されていたサワガニからの肺吸虫メタセルカリアの検出(続報). **病原微生物検出情報**, 32, 172-173, 2011.
- Sugiyama, H., Singh, T.S. and Rangsiruji, A. *Paragonimus*. in **Molecular Detection of Human Parasitic Pathogens**, Liu, D.-Y., ed., CRC press, Boca Raton, 2011, chap. 39, in press.
- Koonmee, S., Intapan, P.M., Yamasaki, H., Sugiyama, H., Muto, M., Kuramochi, T., Kularbkeaw, J., Kanpittaya, J., Maleewong, W., Nawa, Y. Molecular identification of a causative parasite species using formalin-fixed paraffin embedded (FFPE) tissues of a complicated human pulmonary sparganosis case without decisive clinical diagnosis. **Parasitol Int** 60, in press, 2011.
- Singh, T.S., Sugiyama, H., Devi, Kh.R., Singh, L.D., Binchai, S. and Rangsiruji, A. Experimental infection with *Paragonimus heterotremus* metacercariae in laboratory animals in Manipur, India. **Southeast Asian J Trop Med Pub Health** 42, 34-38, 2011.

具体的成果

病原・防御機構の分子基盤の構築

<p>寄生虫側病原機構の解明</p>	
<p>赤痢アメーバ病原・分化・薬剤耐性機構</p> <ul style="list-style-type: none"> 赤痢アメーバ病原因子輸送体の同定・機能解析 (野崎)、嚢子過程の分子論的解明 炎症性サイトカインを誘導するPAMPsの性状の解明・感染感受性と糖鎖構造の相関の解明 (濱野) メトロニダゾール耐性株のトランスクリプトーム解析 (津久井・野崎) <p>マラリア原虫・トキソプラズマの代謝・感染・薬剤耐性機構の解明</p> <ul style="list-style-type: none"> マラリア原虫の高頻度変異誘導株 (ミューテータ)の確立・証明 (平井) マラリア原虫ピリメサミン・スルファドキシシン耐性のアジアとアフリカでの出現の相違示唆 トキソプラズマの感染感受性を規定する宿主遺伝子のスクリーニング (永宗) 	<p>エキノкокスの特殊呼吸の解明</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸鎖複合体IIの全サブユニットの核酸・アミノ酸配列の決定、回虫酵素の結晶構造解明 (北)線虫の病原機構 ブタ回虫のEST解析により、幼虫移行に重要な遺伝子を抽出、診断候補遺伝子を同定 (丸山)

寄生虫症発生動向の調査、検査法・診断法の確立

<p>感染動向調査・サーベイランス</p> <p>HIVに伴う原虫腸管感染症の実態調査</p> <ul style="list-style-type: none"> ジアルジア・クリプトスポリジウム・赤痢アメーバ症の感染実態解明、分離株確保、血清抗体応答と発病の相関解析 (渡辺) <p>アカントアメーバ角膜炎</p> <ul style="list-style-type: none"> アカントアメーバ角膜炎の実態把握、分離株の遺伝子型別解析、薬剤耐性評価法確立 (井上・八木田) 	<p style="text-align: center;">血清診断法・キットの確立</p> <p>ジアルジア・クリプトスポリジウム症</p> <ul style="list-style-type: none"> 糞便中虫体検出用のキット作成に必要な蛍光標識せた単クローン抗体及び診断キット作成 (八木田) <p>幼虫移行症</p> <ul style="list-style-type: none"> イヌ・ブタ回虫症の鑑別血清反応を可能とする診断抗原の確立 (丸山) マンソン狐虫の血清反応と診断キットの確立・評価 (山崎) 顎口虫の血清反応に有用な抗原の作成 <p>アニサキス症・肺吸虫</p> <ul style="list-style-type: none"> 新規診断法・遺伝子型別法の検討 (杉山) <p>住血吸虫症</p> <ul style="list-style-type: none"> 人獣両者で住血吸虫を検出できる診断系に有用な抗原の選定、スイギュウでの評価 (河津)
---	---

厚生行政への貢献

•血清診断・遺伝子診断・型別の標準化
•ガイドラインの策定

•寄生虫感染症サーベイランスの構築

•寄生虫感染症研者グループの育成・ネットワークの構築

○研究代表者の研究概要等

・過去に所属した研究機関の履歴

S62-H11 慶応大学助手、H11-H16 国立感染症研究所寄生動物部室長、H17-H20.6、群馬大学国際寄生虫病生態学教授、H20.7より現職。留学歴：H1-7NIAID, NIH 並びに Rockefeller U。H11-20、大阪バイオサイエンス研究所特別研究員；H11-現在、慶応大学非常勤講師；H21.9-現在筑波大学大学院生命環境科学研究科教授併任、H23.4-現在早稲田大学理工学術院教授併任、H13-現在、薬事・食品衛生審議会専門委員、H24.4-現在内閣府食品安全委員会微生物・ウイルス部会委員、H13-17、科学技術振興事業団さきがけ 21(PRESTO)「生体と制御」領域研究員；H18-23、日本寄生虫学会学術担当理事；H19-現在、日米医学協力研究会・寄生虫疾患専門部会パネルメンバー。

・主な共同研究者（又は指導を受けた研究者）

末松誠、曾我朋義、佐藤暖、竹内勤（慶応大学）、原田繁春（京都工繊大）、Paul Hortn（産総研）、柴田哲男（名古屋工大）、James A. Dvorak (NIH), George A. M. Cross (Rockefeller U), William A. Petri Jr. (U Virginia)、Sandipan Ganguly (NICED, Kolkata)。

・主な研究課題

赤痢アメーバの病原機構の解明、原虫特異的含硫アミノ酸代謝解明と創薬、オルガネラ・真核生物進化、原虫症の multi"omics"研究。

・これまでの研究実績

査読のある英文論文数(110、うち総説 9、責任著者 57；著書 2；受賞数 3；特許数 3；寄与した指針ガイドライン等 2；以下過去 3 年分から抜粋

Furukawa, A., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Cysteine protease-binding protein family 6 mediates the trafficking of amylases to phagosomes in the enteric protozoan *Entamoeba histolytica*. *Inf. Immun.* in press.

Makiuchi, T., Mi-ichi, F., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Novel TPR-containing subunit of TOM complex functions as cytosolic receptor for *Entamoeba* mitochondrial transport. *Scientific Reports* in press.

Klionsky DJ, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. *Autophagy* 8, 445-544, 2012.

Furukawa, A., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. Novel transmembrane receptor involved in phagosome transport of lysozymes and β -hexosaminidase in the enteric protozoan *Entamoeba histolytica*. *PLoS Pathogens* 8: e1002539, 2012.

Christy, N., Hencke, J., Escueta-De Cadiz, A., Nazib, F., Thien, H., Yagita, K., Ligaba, S., Haque, R., Nozaki, T., Tannich, E., Herbein, J., and Petri, W. Multi-site performance evaluation of an ELISA for the detection of *Giardia*, *Cryptosporidium*, and *Entamoeba histolytica* antigens in human stool. *J. Clin. Microbiol.* 50, 1762-1763, 2012.

Jeelani, G., Sato, S., Husain, A., Escueta-de Cadiza, A., Sugimoto, M., Soga, T., Suematsu, M., and Nozaki, T. Metabolic profiling of the protozoan parasite *Entamoeba* revealed activation of unpredicted pathway during encystation. *PLoS ONE* 7, e37740, 2012.

Husain, A., Sato, D., Jeelani, G., Soga, T., and Nozaki, T. Dramatic increase in glycerol biosynthesis upon oxidative stress in the anaerobic protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 6:e1831, 2012.

Husain, A., Jeelani, G., Sato, D., and Nozaki, T. Global Analysis of gene expression in response to L-cysteine deprivation in the anaerobic protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *BMC Genomics* 12, 275, 2011.

Penuliar, G. M., Furukawa, A., Sato, D., and Nozaki, T. Mechanism of trifluoromethionine resistance in *Entamoeba histolytica*. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 2045-2052, 2011.

Mi-ichi, F., Makiuchi, T., Furukawa, A., Sato, D., and Nozaki, T. Sulfate activation in mitochondria plays a crucial role in the proliferation of *Entamoeba histolytica*. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5, e1263, 2011.

Watanabe, K., Gatanaga, H., de Cadiz, A.E., Tanuma, J., Nozaki, T., Oka, S. Amebiasis in HIV-1-Infected Japanese Men: Clinical Features and Response to Therapy. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 5:e1318, 2011.

Penuliar, G. M., Furukawa, A., Nakada-Tsukui, K., Husain, A., Sato, D., and Nozaki, T. Transcriptional and functional analysis of trifluoromethionine resistance in *Entamoeba histolytica*. *J. Antimicrob. Chemother.* In press.

Jeelani, G., Husain, A., Sato, D., Ali, V., Suematsu, M., Soga, T., and Nozaki, T. (2010) Two Atypical L-cysteine-regulated NADPH-dependent oxidoreductases involved in redox maintenance, L-cystine reduction, and metronidazole activation in the enteric protozoan *Entamoeba histolytica*. *J. Biol. Chem.*, 285, 26889-26899.

Husain, A., Sato, D., Jeelani, G., Suematsu, M., Soga, T., and Nozaki, T. (2010) Metabolome analysis revealed increase in S-methylcysteine and phosphatidylisopropanolamine synthesis upon L-cysteine deprivation in the anaerobic protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. *J. Biol. Chem.* published October 5, 2010 as doi:10.1074/jbc.M110.167304. (in press)

Yousuf, M. A., Mi-ichi, F., Nakada-Tsukui, K., and Nozaki, T. (2010) Localization and targeting of unusual pyridine nucleotide transhydrogenase in *Entamoeba histolytica*. *Eukaryot. Cell* 9, 926-933.

Nakada-Tsukui, K., Saito-Nakano, Y., Husain, A., and Nozaki, T. (2010) Conservation and function of Rab small GTPases in *Entamoeba*: annotation of *E. invadens* Rab and its use for the understanding of *Entamoeba* biology. *Exp. Parasitol.* 126, 337-347. (Review)

Sato, D., Kobayashi, S., Yasui, H., Shibata, N., Toru, T., Yamamoto, M., Tokoro, G., Ali, V., Soga, T., Takeuchi, T., Suematsu, M., and Nozaki, T. (2010) Cytotoxic effect of amide derivatives of

trifluoromethionine to the enteric protozoan parasite *Entamoeba histolytica*. ***Int. J. Antimicrobial Agents*** 35, 56-61.

Maralikova, B., Ali, V., Nakada-Tsukui, K., Nozaki, T., van der Giezen, M., Henze, K., and Tovar, J. (2010) Bacterial-type oxygen detoxification and iron-sulphur cluster assembly in amoebal relict mitochondria ***Cell. Microbiol.*** 12, 331-342.

Escueta-de Cadiz, A., Kobayashi, S., Takeuchi, T., Tachibana, H., and Nozaki, T. (2010) Identification of an avirulent *Entamoeba histolytica* strain with unique tRNA-linked short tandem repeat markers. ***Parasitol. Int.*** 59, 75-81.