

# 分子機能研究部門 高分子活性分野

(Department of Molecular Function, Division of Molecular Biology and Therapeutics)

## 教授：三上 襄

○学内委員 留学生センター運営委員会委員，遺伝子実験施設運営委員会委員，組換え DNA 実験安全委員会委員，組換え DNA 実験安全主任者，亥鼻地区安全衛生委員会委員，大学院自然科学研究科教授会委員，医学研究科（医学系運営）委員会委員。

○センター内委員 教員会議委員，総務委員会委員，共用備品委員会委員長，広報委員会委員長，放射性同位元素委員会委員長。

○学外委員 日本細菌学会評議員，日本医真菌学会評議員，日本細菌学会バイオセーフティ委員，日本医真菌学会将来計画委員，日本放線菌学会理事，日本放線菌学会編集委員。

○受賞 なのはなコンペ（教員版：自然科学先端研究部門）「ゲノム解析情報に基づいた病原菌よりの新しい医薬の開発研究」。

○その他 大学発ベンチャー株式会社「ファーストラトリー」顧問。

## 助教授：知花博治

○学内委員 組換え DNA 実験安全委員会委員，研究用微生物安全管理規程作成委員会委員，総合メディア基盤センター運用専門委員会委員，スペース・コラボレーション・システム事業実施委員会委員，学長補佐懇談会委員。

○センター内委員 教員会議委員，総務委員会委員，広報委員会委員，共同利用委員会委員，真菌医学研究センター自己点検・評価委員会委員，図書 WG，個人評価 WG。

○その他 名古屋大学大学院医学研究科非常勤講師。

## 助手：宇野 潤

○学内委員 医学部付属動物実験施設運営委員会委員。

○センター内委員 危険物保安監督者，普通第一種压力容器取扱作業主任者。

○学外委員 日本医真菌学会評議員，日本医真菌学会標準化委員会委員，日本細菌学会評議員。

## 助手：五ノ井透

○学外委員 日本薬理学会評議委員会委員。

技術職員：矢沢勝清

非常勤講師：石渡堅一郎（石渡医院）

非常勤講師：鈴木健一朗（独立法人・製品評価技術基盤機構）

COE 研究員：影山亜紀子（3月まで）

COE 研究員：勝 正和（5月まで）

学術研究支援員：岡 奈緒

学術研究支援員：長沢奈央子

技術補佐員：谷口舞美（4月まで）

技術補佐員：城 彩子（5月より）

研究補佐員：山本やよい

医学薬学府 博士課程：飯田創治

自然科学研究科 博士後期課程：星野泰隆（9月まで）

医学薬学府 博士課程：向井 啓

医学薬学府 博士課程：Ahmed Hanafy

医学薬学府 博士課程：長谷川太一

自然科学研究科 博士前期課程：谷口ヒロ子（3月まで）

自然科学研究科 博士前期課程：敷波久美子

自然科学研究科 博士前期課程：田中美紀

自然科学研究科 博士前期課程：日比崇弘

自然科学研究科 博士前期課程：上野圭吾（4月より）

交換留学生：郭 庭均（台湾大学）（7-8月）

民間等共同研究員：山本京子（株式会社ツムラ）

民間等共同研究員：谷山光恵（株式会社ツムラ）

民間等共同研究員：秦 真人（第一製薬株式会社）

## 研究概要

### 1. 医療機関の依頼に基づく病原性放線菌の同定

2004年度は，本邦の44の医療機関から計79株の同定依頼を受けた。それらの同定結果の内訳は，*Nocardia* 58株，*Mycobacterium* 4株，*Actinomyces* 3株，*Corynebacterium* 3株，*Gordonia* 1株，*Rothia* 1株，*Tsukamurella* 1株，*Streptomyces* 2株であり，その他4株の *Coryneform* 属放線菌 (*Microbacterium* や *Saccharothrix*) が含まれていた。また，

同定不能株が2株あった。*Nocardia* と同定した58株について、種を決定した結果、*N. asteroides* 3株、*N. asiatica* 2株、*N. abscessus* 1株、*N. africana* 1株、*N. beijingensis* 2株、*N. brasiliensis* 6株、*N. carnea* 1株、*N. cyriacigeorgica* 9株、*N. farcinica* 16株、*N. niigatensis* 1株、*N. nova* 11株、*N. otitidiscaviarum* 1株および*N. transvalensis* 1株であった。現在、3株の*Nocardia* については種の同定中である。その他、タイのNIHからの病原放線菌(21株)の依頼を受け同定した。また、本邦には存在しないと考えられていた病原性放線菌の菌種である*N. abscessus*、*N. transvalensis*、*N. pseudobrasiliensis* および*N. carnea* による感染例があることを確認した(矢沢勝清, 飯田創治, 長谷川太一)。

## 2. *Nocardia* 属の放線菌の新種提案

本邦およびタイの臨床材料や土壌から分離した*Nocardia* 株について再分類を行い、*N. anaemia*、*N. aobensis*、*N. arthritis*、*N. araeensis*、*N. asiatica*、*N. bigoensis*、*N. niigatensis*、*N. pneumoniae*、*N. sientas*、*N. shimofusaensis*、*N. testaceus*、*N. thailandica*、*N. vermiculata* および*N. yamanashiensis* の14種の*Nocardia* の新種発表を行った(影山亜紀子, 飯田創治, 向井 啓, 矢沢勝清)。

## 3. *Nocardia farcinica* のゲノム解析

関西地域の医療機関で分離された*Nocardia farcinica* IFM 10152株について、そのパルスフィールド電気泳動パターン、16S rRNA 遺伝子解析、さらに生理生化学的な性状の検討の結果などからゲノム解析株に指定して、感染症研究所および北里大学との共同研究で、全ゲノム解析を進め、2004年に完了した(星野泰隆)。

## 4. 病原性微生物の生産する新規生物活性物質の探索

*N. transvalensis* IFM 10065株から、新たにチアゾリン骨格を有する新規抗真菌活性物質 transvalencin A を単離して報告した。*Actinomadura madurae* IFM 0573 から新規 siderophore 系物質 (madurastatin と命名) を単離し報告した。病原性放線菌 *N. otitidiscaviarum* IFM 0988 株の菌体培養液は、*Micrococcus luteus* および *Cryptococcus neoformans* に対して活性を有していた。*M. luteus* に対する活性を指標にし、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよびゲルろ過などを用いて精製を行い、二種の化合物を得た。つぎにMSおよび各種二次元NMRを解析した結果、これらの化合物は既知化合物である

nargenicinA1 と nodusmicin であった。また現在、IFM 0757株より得られたグラム陽性細菌活性を有する化合物およびIFM 10065より得られた抗 *Corynebacterium xerosis* 活性を有する化合物の構造を解析中である(向井 啓, 星野泰隆)。

## 5. 患者から分離された *Gordonia* 株の分類学的研究

日本で分離された *Gordonia* 20株について16S rDNA塩基配列を決定したところ、耳漏から分離されたIFM 10032株および胸水から分離されたIFM 10148の2株が既知の株とは離れた一つのまとまったクラスターを形成した。系統解析の結果この2株は *Gordonia sputi* や *Gordonia aichiensis* と系統的に近い新たなグループであることが明らかとなり、新種として、報告した(谷口ヒロ子, 飯田創治)。

## 6. 真菌の分類同定に関する研究

前年度に引き続いて、オーストラリア シドニー大学の Wieland Meyer 博士と共同で、*Cryptococcus neoformans* の遺伝子多型解析を行った。特に、遺伝子の繰り返し配列である microsatellite 遺伝子の解析結果を用いることにより、*C. neoformans* を7つ以上の遺伝子タイプに細分することが可能であることを明らかにした(Ahmed Hanafy, 飯田創治, 五ノ井透)。

## 7. 臨床分離 *Candida parapsilosis* の系統解析

日本とブラジルに於いて臨床分離された *Candida parapsilosis* の ITS (Internal transcribed spacer) および D1/D2 領域のシーケンス解析の結果から、*C. parapsilosis* は4つのグループ(グループI, II, III, IV)に分類されることを報告した(飯田創治, Ahmed Hanafy)。

## 8. *Candida* ゲノム解析

### 1) 全ゲノムシーケンス解析

i) *Candida albicans* のゲノムドラフトシーケンスの公開: スタンフォード大学を中心とする公的機関によって病原性真菌では世界初となる *C. albicans* のゲノム配列(15.6Mb)の全読および公開を行った(PNAS)。米国以外では唯一当分野が分担研究を行った(知花博治)。

ii) *C. albicans* 染色体7番の完読: *C. albicans* の染色体7番(1Mbp)の16カ所の未読部分をPCRで増幅、

塩基配列を決定することに成功した(岡 奈緒, 知花博治).

iii) *C. albicans* 染色体6番全シーケンスの Gap closing: 染色体6番 (1.1Mbp) の未読部分を PCR で増幅, 塩基配列を決定することによって完全解読を目指している(敷波久美子, 岡 奈緒, 知花博治).

## 2) *C. albicans* 遺伝子機能解析

i) *IRO1* 遺伝子の病原性に関する研究; *C. albicans* における形質転換実験の世界的な標準株である CAI4 では, マーカー遺伝子 *URA3* と共に, 隣接する *IRO1* も欠損している. ところが, これまで *IRO1* の機能について考慮されていなかった. 今回 *IRO1* 変異株を作製し, 感染実験を行なったところ *IRO1* は病原性の低下が確認された. 本研究において, *C. albicans* の遺伝子解析における重要な所見が得られた(宇野 潤, 岡 奈緒, 知花博治).

ii) *CGR1* 遺伝子に対するテトラサイクリン制御プロモーター導入株および欠損株を作製した(岡 奈緒, 知花博治, 長 環: 福岡歯科).

iii) テトラサイクリン制御プロモーター導入株を用いた *PHO85* 遺伝子の病原性への関与について解析した(宇野 潤, 知花博治, 宮川洋三: 山梨大).

## 3) *C. glabrata* におけるフェノーム (全表現型) 解析

i) *C. glabrata* 遺伝子制御株の網羅的作製: *C. glabrata* の 50 遺伝子についてテトラサイクリン制御プロモーター導入株を作製した. 残る 5,250 の *C. glabrata* の遺伝子についてテトラサイクリン制御プロモーター導入株を作製中である(岡 奈緒, 長沢奈央子, 中山浩伸: 鈴鹿高専, 知花博治).

ii) *C. glabrata* における高効率組換え体作製用新規宿主・ベクター系の開発: 非相同組換え誘導因子 *YKU80* ノックアウトによる, 高効率な遺伝子ターゲティングを実現した. *C. glabrata* 遺伝子制御株の網羅的作製における大幅なコスト削減, 迅速化を可能とする成果である(上野圭吾, 知花博治).

## 9. 真菌の生産する生理活性物質の探索

パラコキシジオイデス症の組織検体より汚染菌として分離した菌株が抗真菌作用を示すことを見いだした. この菌株は, 形態学的検討と遺伝子解析により *Penicillium pseudocitrinum* と同定した. 本菌をポテトデキストロース

液体培地で培養し, 菌体はメタノールで, 培養液は酢酸エチル抽出し, これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取薄層クロマトグラフィーで精製し, 分子量 433 の物質を得た. 本物質は *Aspergillus fumigatus* と白癬菌にのみ抗真菌活性を示した(日比崇弘, 宇野 潤).

## 10. 病原性真菌 *Candida albicans* の遺伝子発現解析

薬剤耐性発現に関与すると考えられる 1,500 あまりの遺伝子に対する PCR 産物およびオリゴ DNA プローブをスポットしたマイクロアレイ・スライドを開発・作製した. 現在, 当センターに保存されている薬剤耐性菌株および対照菌株について発現遺伝子のプロファイリングを行っている(田中美紀, 山本やよい, 五ノ井透).

## 11. 麹菌 DNA マイクロアレイの開発・構築

麹菌のゲノムプロジェクトの完成に伴い, 麹菌遺伝子の発現解析を行うための DNA マイクロアレイの開発に着手した(五ノ井透).

## 12. 抗真菌剤フルオロキノロンの人体への副作用の研究

様々な感染症の治療に用いられるフルオロキノロン (levofloxacin, gatifloxacin, temafloxacin 等) には, 一方で心機能障害や低血糖を引き起こすなど深刻な副作用も報告されている. フルオロキノロンの副作用が, 先に我々が分子構造と機能を明らかにした ATP 感受性 K<sup>+</sup>チャネルを閉じることに因って引き起こされていることを見出し, さらに副作用のターゲットとなる分子サブユニットを同定した(五ノ井透).

## 13. ミトコンドリア膜系のイオンチャネルの構造と機能

ミトコンドリアは, 真核細胞の呼吸 (ATP 産生) やアポトーシスにおいて中心的な役割を果たすが, ミトコンドリア膜に存在するイオンチャネルの機能については詳細が知られていない. 電気生理学的手法であるパッチクランプ法を用いてミトコンドリア内膜に存在し ATP によって開閉が調節されるチャネルの機能を解析した(五ノ井透).

## 研究業績

### 1. 著書

## 2. 原著

### 英文

- 1) Ishikawa J, Yamashita A, Mikami Y, Hoshino Y, Kurita H, Hotta K, Shiba T, Hattori M: The complete genome sequence of *Nocardia farcinica* IFM 10152. Proc Natl Acad Sci USA 101: 14925-14930, 2004.
- 2) Jones T, Federspiel NA, Chibana H, Dungan J, Kalman S, Magee BB, Newport G, Thorstenson Y, Agabian N, Magee PT, Davis RW and Scherer S: The diploid genome sequence of *Candida albicans*. Proc Natl Acad Sci USA 101: 7329-7334, 2004.
- 3) Kageyama A, Poonwan N, Yazawa K, Mikami Y, Nishimura K: *Nocardia beijingensis*, is a pathogenic bacterium to humans: the first infectious cases in Thailand and Japan. Mycopathol 157: 155-161, 2004.
- 4) Kageyama A, Hoshino Y, Watanabe M, Yazawa K, Mikami Y: Clinical isolates of *Nocardia brasiliensis* from Japan exhibit variable susceptibility to the antibiotic imipenem. Mycopathologia 158: 275-278, 2004.
- 5) Kageyama A, Poonwan N, Yazawa K, Suzuki S, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Nocardia vermiculata* sp. nov. and *Nocardia thailandica* sp. nov. isolated from clinical specimens. Actinomycetologica 18: 27-33, 2004.
- 6) Kageyama A, Yazawa K, Ishikawa J, Hotta K, Nishimura K, Mikami Y: Nocardial infections in Japan from 1992 to 2001, including the first report of infection by *Nocardia transvalensis*. Eur J Epidemiol 19: 383-389, 2004.
- 7) Kageyama A, Yazawa K, Kudo T, Taniguchi H, Nishimura K, Mikami Y: First isolates of *Nocardia abscessus* from human and soil in Japan. Jpn J Med Mycol 45: 17-21, 2004.
- 8) Kageyama A, Yazawa K, Nishimura K, Mikami Y: *Nocardia testaceus* sp. nov., and *Nocardia senatus* sp. nov. isolated from patient in Japan. Microbiol Immunol 48: 271-276, 2004.
- 9) Katsu M, Kidd S, Ando A, Branchini MLM, Mikami Y, Nishimura K, Meyer W: The internal transcribed spacers and 5.8S rRNA gene show extensive diversity among isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex. FEMS Yeast Res 4: 377-388, 2004.
- 10) Kageyama A, Hoshino Y, Poonwan N, Yazawa K, Mikami Y, Nishimura K: *Nocardia asiatica* sp. nov., isolated from patients with nocardiosis in Japan and clinical specimens from Thailand. Int J Syst Evol Microbiol 54: 125-130, 2004.
- 11) Bujdakova H, Melkusova S, Lida S, Mokras M, Mikami Y: Discrimination between *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* isolated from HIV-positive patients by using commercial method in comparison with PCR assay. Folia Microbiologica 49: 484-490, 2004.
- 12) Myoken Y, Sugata T, Fujita Y, Kohana T, Mikami Y: Oropharyngeal *Candida* colonization and infection in neutropenic patients with hematologic malignancies. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology (Letters to the editor) 137-138, 2004.
- 13) Komatsu K, Tsuda M, Tanaka Y, Mikami Y, Kobayashi J: Absolute stereochemistry of immunosuppressive macrolide brasilinolide A and its new congener brasilinolide C. J Org Chem 69: 1535-1541, 2004.
- 14) Harada K, Tomita K, Fujii K, Masuda K, Mikami Y, Yazawa K, Komaki H: Isolation and structural characterization of siderophores, madurastatins, produced by pathogenic *Actinomadura madurae*. J Antibiot 57: 125-135, 2004.
- 15) Myoken Y, Kyo T, Fujihara M, Sugata T, Mikami Y: Clinical significance of breakthrough fungemia caused by azole-resistant *Candida tropicalis* in patients with hematologic malignancies. Haematologica 89: 378-380, 2004.
- 16) Kageyama A, Yazawa K, Nishimura K, Mikami Y: *Nocardia inohanensis* sp. nov., *Nocardia yamanashiensis* sp. nov. and *Nocardia niigatensis* sp. nov. isolated from clinical specimens. Int J Syst Evol Microbiol 54: 563-569, 2004.
- 17) Kageyama A, Torikoe K, Iwamoto M, Masuyama J, Shibuya Y, Okazaki H, Yazawa K, Minota S, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Nocardia arthritidis* sp. nov., a new pathogen isolated from a patient with rheumatoid arthritis in Japan. J Clin Microbiol 42: 2366-2371, 2004.
- 18) Kageyama A, Yazawa K, Mukai A, Kinoshita M, Tanaka N, Kazuko N, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Nocardia shimofusensis* sp. nov. isolated from soil and *Nocardia bigoensis* sp. nov., isolated from patient with lung nocardiosis in Japan. Int J Syst Evol Microbiol 54: 1927-1931, 2004.

- 19) Kageyama A, Yazawa K, Mukai A, Obara T, Nishimura K, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Nocardia araoensis* sp. nov. and *Nocardia pneumoniae* sp. nov., isolated from patients in Japan. Int J Syst Bacteriol 54: 2025-2035, 2004.
- 20) Melkusova S, Bujdakova H, Vollekova A, Myoken Y, Mikami Y: The efficacy of the benzothiazole APB, the echinocandin, micafungin, and amphotericin B in fluconazole-resistant *Candida albicans* and *Candida dubliniensis*. Pharmazie 59: 573-574, 2004.
- 21) Tsuda M, Kasai Y, Komatsu K, Sone T, Tanaka M, Mikami Y, Kobayashi J: Citrinadin A, a novel pentacyclic alkaloid from marine-derived fungus *Penicillium citrinum*. Org Lett 6: 3087-3089, 2004.
- 22) Endo T, Tsuda M, Okada T, Mitsuhashi S, Shima H, Kikuchi K, Mikami Y, Fromont J, Kobayashi J: Nagalamides A-H, new dimeric bromopyrrole alkaloids from marine sponge algal species. J Nat Prod 67: 1262-1267, 2004.
- 23) Kageyama A, Suzuki S, Yazawa K, Nishimura K, Kroppenstedt RM, Mikami Y: *Nocardia aobensis* sp. nov., isolated from patient in Japan. Microbiol Immunol 48: 817-822, 2004.
- 24) Hashimoto Y, Hiruma M, Hisamichi K, Mitsuishi K, Mikami Y, Ogawa H: Primary cutaneous nocardiosis with multiple subcutaneous abscesses in a patient with sarcoidosis. J Dermatol Treatment 13: 201-204, 2004.
- 25) Komatsu K, Tsuda M, Shiro M, Tanaka Y, Mikami Y, Kobayashi J: Brasilicardins B-D, new tricyclic terpenoids from actinomycete *Nocardia brasiliensis*. Bioorg Med Chem 12: 5545-5551, 2004.
- 26) Hoshino Y, Mukai A, Yazawa K, Uno J, Ishikawa J, Ando A, Fukai T, Mikami Y: Transvalencin A, a thiazolidine zinc complex antibiotic produced by a clinical isolate of *Nocardia transvalensis*. I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities. J Antibiot 57: 798-802, 2004.
- 27) Hoshino Y, Mukai A, Yazawa K, Uno J, Ando A, Mikami Y, Fukai T, Ishikawa J, Yamaguchi K: Transvalencin A, a thiazolidine zinc complex antibiotic produced by a clinical isolate of *Nocardia transvalensis*. II. Structure elucidation. J Antibiot 57: 803-807, 2004.
- 28) Mori Y, Hiraoka M, Katsu M, Tsukahara H, Mikami Y, Mayumi M: Marked renal damage in a child with hydronephrosis infected by *Trichosporon asahii*. Pediatr Nephrol 2004.
- 29) Toyoda M, Cho T, Kaminishi H, Sudoh M, and Chibana H: Transcriptional profiling of the early stages of germination in *Candida albicans* by real time RT-PCR. FEMS Yeast Res 5: 287-296, 2004.
- 30) Yuliya A. Dahlem, Thomas F. W. Horn, Linas Buntinas, Tohru Gonoï, Gerald Wolf and Detlef Siemen: The human mitochondrial  $K_{ATP}$  channel is modulated by calcium and nitric oxide: a patch-clamp approach. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Bioenergetics 1656: 46-56, 2004.
- 31) Saraya A, Yokokura M, Gonoï T, Seino S: Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and  $\beta$ -cell ATP-sensitive  $K^+$  channels. Eur J Pharmacol 497: 111-117, 2004.

#### 邦文

- 1) 佐藤友隆, 森本亜玲, 菌部 陽, 勝 正和, 三上 襄, 松尾隼朗: イトラコナゾール内服にヨウ素含有軟膏外用を併用し早期に上皮化を認めたスポロトリコーシスの1例. 皮膚科の臨床 46: 2027-2030, 2004.

#### 3. 総説・解説・その他学術刊行物

- 1) 加藤俊彦, アレキサンダー カイリス, 宇野 潤, 百瀬弥寿徳: 乳酸桿菌 *Lactobacillus acidophilus* Er-2 strain 317/402, 通称ナリネ菌の特徴とその生理機能. 応用薬理 66: 127-132, 2004.
- 2) 五ノ井透, 勝 正和, 田中美紀, 三上 襄, 秦 真人, 北村昭浩, 是永 博, 佐藤謙一: 糸状菌の細胞壁構造の解析方法の研究. 千葉大学知的財産本部共同研究成果報告書第1号, pp.141-142, 2004.

#### 4. 学会・シンポジウム・研究集会での招待講演

- 1) Mikami Y: Recent progress in molecular epidemiological studies on pathogenic fungi and *Nocardia*. Workshop on AIDS and Infectious Diseases. August 27, 2004, Brazil.
- 2) 石川 淳, 山下敦士, 栗田晴代, 星野泰隆, 三上 襄, 服部正平: 病原性放線菌 *Nocardia farcinica* ゲノムの特徴. 第6回ワークショップー微生物ゲノム研究のフロンティア. かずさアカデミアホール, 2004. 3. 5-6.

- 3) 知花博治: 病原性 *Candida* 酵母におけるゲノム解析 -ゲノム創薬をめざして-, 第 16 回酵母合同シンポジウム, 大阪, 2004. 6.
- 4) 知花博治: 病原性酵母 *Candida albicans* と *Candida glabrata* のゲノム解析, 平成 16 年度理研シンポジウム, 和光市, 2004. 6.

## 5. 一般発表

### 国際

- 1) Chibana H, Oka N, Nagasawa N, Shikinami K, Magee B, Magee P, Mikami Y: Sequence gap closing for *Candida albicans* chromosome 7, using supercontigs of Assembly 19 and physical map composed of fosmid contigs, and syntenic analyses between the chromosome and *Saccharomyces cerevisiae*, ASM Conferences *Candida* and *Candidiasis* (7th), Austin, USA, 2004. 3.
- 2) Chibana H, Ueno K, Uno J, Oka N, Nagasawa N, Yamaguchi M, Nakayama H, Miyakawa Y, Cho T, Mikami Y: Phenome project of pathogenic fungi *Candida albicans* and *C. glabrata*, 4th The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji, Japan, Abstract, 2004. 8.
- 3) Jones T, Federspiel NA, Chibana H, Dungan J, Kalman S, Magee BB, Newport G, Thorstenson YR, Agabian N, Magee PT, Davis RW, Scherer S: The diploid genome sequence of *Candida albicans*, ASM conferences *Candida* and *Candidiasis* (7th), Austin, USA, 2004. 3.
- 4) Lephart P, Chibana H, Magee PT: The role of the major repeat sequence in chromosome dynamics in *Candida albicans*, ASM conferences *Candida* and *Candidiasis* (7th), Austin, USA, 2004. 3.
- 5) 星野泰隆, 矢沢勝清, 宇野 潤, 深井敏夫, 三上 襄: 病原性放線菌 *Nocardia* の生産する新規抗真菌活性物質について. 第 77 回日本細菌学会総会, 日本細菌学雑誌 59: 146, 2004.
- 6) 星野泰隆, 向井 啓, 矢沢勝清, 宇野 潤, 石川 淳, 深井俊夫, 三上 襄: 病原性放線菌 *Nocardia transvalensis* の生産する亜鉛原子を含んだ新規抗真菌活性物質について. 2004 年度日本放線菌学会大会, 講演要旨集, p. 50, 2004.
- 7) 矢沢勝清, 影山亜紀子, 西村和子, 三上 襄: *Nocardia vinacea* の本邦における初めての報告例と本菌に近縁な新種について. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 77, 2004.
- 8) 星野泰隆, 向井 啓, 矢沢勝清, 宇野 潤, 深井俊夫, 石川 淳, 三上 襄: 病原性放線菌 *Nocardia farcinica* IFM 10152 株の生産する病原性因子シテロフォアについて. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 103, 2004.
- 9) Hanafy A, Katsu M, Iida S, Gono T, Mikami Y: Molecular typing of *Cryptococcus neoformans* by DNA microsatellite markers analyses. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 78, 2004.
- 10) 澤田巳月, 石崎純子, 繁益宏志, 原田敬之, 三上 襄: *Nocardia brasiliensis* による皮膚ノカルジア症の 1 例. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 103, 2004.
- 11) 玉城善史郎, 服部尚子, 佐々木苗胤, 常深佑一郎, 外山啓子, 三澤慶樹, 三上 襄: *Nocardia abscessus* による背部皮下膿瘍の 1 例. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 78, 2004.
- 12) 明見能成, 菅田辰海, 飯田創治, 三上 襄: 血液疾患患者に発症したアゾール耐性 *C. tropicalis* によるカンジダ血症の 4 例. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 76, 2004.
- 13) 西村和子, 江崎孝行, 神原廣二, 笹川千尋, 菅原秀明, 辨野義己, 本田武司, 三上 襄: 病原微生物の収集・保存・提供事業と遺伝資源化に向けた取り組み, 日本細菌学雑誌 59: 78, 2004.

### 国内

- 1) 津田正史, 麦島陵雄, 小松一聖, 三上 襄, 小林淳一: 海洋性真菌由来の新規インドールアルカロイド speradine A および新規マクロリド macrolide A と B の構造. 日本薬学会第 123 年回, 2003. 3. 27.
- 2) 小松一聖, 津田正史, 三上 襄, 小林淳一: 放線菌 *Nocardia brasiliensis* より単離した新規テルペノイド brasilicardin B-D. 日本薬学会北海道支部第 120 年回例会, 2003. 5. 10.
- 3) 影山亜紀子, 矢沢勝清, 西村和子, 三上 襄: *Nocardia* 属 4 新種の提唱. 第 77 回日本細菌学会総

- み. 第 27 回日本分子生物学会年会-特別企画「ナショナルバイオリソース」-神戸, プログラム・抄録集, p.76, p.293, 2004.
- 14) 佐藤友隆, 森本亜玲, 菌部 陽, 松尾聿朗, 勝 正和, 三上 襄: 背部に *T. rubrum* による体部白癬, 両前腕にスポロトリコーシスのみられた 1 例. 日本皮膚学会第 788 回東京地方会, 2004. 1. 15.
  - 15) 佐藤友隆, 森本亜玲, 菌部 陽, 松尾聿朗, 勝 正和, 三上 襄: イトラコナゾール内服にヨウ素含有軟膏外用を併用し早期に上皮化をみとめたスポロトリコーシスの 1 例. 日本皮膚科学会第 67 回東京支部学術大会, 2004. 2. 14.
  - 16) 佐藤友隆, 森本亜玲, 菌部 陽, 松尾聿朗, 勝 正和, 三上 襄, 加納 暉: *Arthroderma vanbreuseghemii* によるケルスス禿瘡および体部白癬の 1 例. 第 20 回日本臨床皮膚科医学会総会・臨床学術大会, 2004. 5. 22.
  - 17) 佐藤友隆, 松尾聿朗, 長谷川太一, 勝 正和, 三上 襄: 手背に生じた皮膚固定型スポロトリコーシスの 1 例と当科で 2 年間に臨床的に分離された *Sporothrix schenckii* の rDNA の ITS 領域塩基配列の検討. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45(増 1): 79, 2004. 9. 26.
  - 18) 佐藤友隆, 船越 建, 松尾聿朗, 高 雪恵, 長谷川太一, 三上 襄: イトラコナゾール間歇投与が奏効した小児顔面白癬の 1 例. 日本皮膚科学会第 794 回東京地方会, 2004. 10. 16.
  - 19) 佐藤友隆, 松尾聿朗, 長谷川太一, 勝 正和, 三上 襄: インド人男児に生じた *Microsporum gypseum* による体部白癬の 1 例. 第 8 回日本-中国合同皮膚科学術会議, 2004. 11. 12.
  - 20) 石川 淳, 栗田晴代, 武田健二郎, 星野泰隆, 三上 襄: 病原放線菌 *Nocardia farcinica* における *rpoB* パラログのリファンピシン耐性への関与. 第 27 回日本分子生物学会年会, プログラム抄録集, p.227, 2004.
  - 21) 知花博治, 中山浩伸, 岡 奈緒, 長沢奈央子, 三上 襄: 病原性真菌 *Candida albicans* におけるゲノム解析. 第 6 回ワークショップ微生物ゲノム研究のフロンティア, 2004. 3.
  - 22) 知花博治, 三上 襄: *Candida albicans* 染色体 7 番の全塩基配列の決定とアノテーション. 第 77 回日本細菌学会総会, 日本細菌学雑誌 59: 126, 2004.
  - 23) 知花博治, 岡 奈緒, 長沢奈央子, 三上 襄: 病原性真菌カンジダにおける抗真菌剤標的遺伝子の探索. 第 2 回感染症若手研究者沖縄フォーラム, 2004. 2.
  - 24) 知花博治: 誘導型アンチセンス RNA によるカンジダ酵母のフェノムプロジェクト. 特定領域研究「感染と宿主応答の分子基盤」班会議, 2004. 1.
  - 25) 知花博治, 中山浩伸, 宇野 潤: 病原性カンジダ酵母における人体内生存戦略遺伝子ネットワークの研究. 特定領域研究「ゲノム」4 領域 2004 年合同班会議, 2004. 8.
  - 26) 知花博治, 宇野 潤, 三上 襄: *Candida albicans* *URA3* 遺伝子に隣接する *IRO1* 遺伝子変異株の構築と病原性試験. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 96, 2004.
  - 27) 知花博治, 上野圭吾, 中山浩伸, 岡 奈緒, 宇野潤, 長沢奈央子, 山口正視, 三上 襄: 病原性酵母 *Candida glabrata* におけるゲノム制御計画 CGRP (*Candida glabrata* Genome Regulation Project). 第 27 回日本分子生物学会年会, 2004. 12.
  - 28) 上野圭吾, 知花博治, 三上 襄: 病原真菌 *Candida glabrata* における効率的遺伝子操作技術の検討. 第 3 回感染症若手研究者沖縄フォーラム, 2004. 11.
  - 29) 花田 零, 宇野 潤, 知花博治, 中山浩伸, 宮川洋三: *Candida albicans* リン酸代謝の負の制御因子 *PHO85* の性状-TET システムを用いた *in vitro* および *in vivo* 解析, 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 97, 2004.
  - 30) 上野圭吾, 知花博治, 中山浩伸, 三上 襄: *Candida glabrata* における網羅的な遺伝子解析を目的とした効率的な相同組換え誘導のための条件検討. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 95, 2004.
  - 31) 敷波久美子, 知花博治, 三上 襄: *Candida albicans* 染色体 6 番における染色体シークエンスの Gap closing. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45(増 1): 96, 2004.
  - 32) 中山浩伸, 長 環, 知花博治: *Candida glabrata* PMI 遺伝子座に位置する遺伝子群の必須性の評価. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 97, 2004.
  - 33) 中山浩伸, 岩崎実歩, 長 環, 知花博治: *Candida*

*glabrata*における GDP-mannose pyrophosphorylase (*VIG9/PSA1*) 遺伝子とそのパラログの炭素源による使い分け, 第 27 回日本分子生物学会年会, 2004. 12.

- 34) 佐野文子, E. N. Itano, 宇野 潤, 鎗田響子, 亀井克彦, 宮治 誠, 西村和子: LAMP 法による患者喀痰からの *Paracoccidioides brasiliensis* 特異的遺伝子 *gp43* の検出. 第 48 回日本医真菌学会総会, 真菌誌 45 (増 1): 100, 2004.

## 国際交流

### 1. 国際共同研究

- 1) 三上 襄: 薬剤の不活化に関する研究, Eric R. Dabbs 教授, 南アフリカ ウイトウオタース大学 遺伝学部.
- 2) 三上 襄: 病原性放線菌および真菌の分子遺伝学的研究, Nateewan Poonwan 博士, タイ国立衛生研究所.
- 3) 三上 襄: 病原放線菌の分類学的研究, Reiner M. Kroppenstedt 教授, ドイツ 微生物および細胞株保存センター (DSMZ).
- 4) 三上 襄: 病原真菌の分子疫学的研究, Wieland Meyer 博士, オーストラリア シドニー大学病院.
- 5) 三上 襄: 病原真菌の遺伝子分類学的研究, Maria Luiza Moretti-Branchini 教授, ブラジルカンピーナス大学医学部.
- 6) 知花博治: *Candida albicans* の染色体物理地図の作製, Paul T. Magee 教授, アメリカ合衆国 ミネソタ大学.
- 7) 知花博治: *Candida albicans* のゲノムシークエンスの決定, Ronald W. Davis 教授, アメリカ合衆国 スタンフォード大学.
- 8) 知花博治: *Candida glabrata* の DNA チップの開発, Bernard Dujon 教授, フランス パスツール研究所.

### 2. 海外渡航

- 1) 三上 襄: ブラジル・アルゼンチン「メルコスールエイズ感染症ワークショップ」プロジェクト形成調査, 国際協力事業団 (JICA), 2004. 8. 24-9. 2.
- 2) 知花博治: アメリカ合衆国ミネアポリス, 共同研究打ち合わせ, 科研費, 2004. 3. 8-16. アメリカ合衆国オースティン, 学会発表, 科研費, 2004. 3. 17-22.

## 学会等活動 (主催学会, 座長, コンピーナーなど)

- 1) 三上 襄: *Nocardia* の生物学に関する会議の国際諮問委員.
- 2) 知花博治: Federation of European Biochemical Societies Advanced Lecture Course, Human Fungal Pathogens: Scientific Advisory Board.

## 教育活動

### 学位

- 1) 星野泰隆: 大学院自然科学研究科博士後期課程短期修了ならびに農学博士取得 (9月), 病原微生物の二次代謝産物に関する研究 (研究指導: 三上 襄).
- 2) 谷口ヒロ子: 大学院自然科学研究科博士前期課程修了 (3月), 患者から分離された *Gordonia* 株の分類学的研究 (研究指導: 三上 襄).

### 授業

- 医学部 4 年次医学生命科学特論・研究 (林由布子, 前里琴美, 佐々木俊秀).
- 三上 襄: 千葉大学大学院医学研究科 (真菌感染症学分野-高分子活性学 9, 千葉大学大学院自然科学研究科博士後期課程 (分子生態機能学-真菌感染応答論 I), 千葉大学大学院自然科学研究科博士前期課程 (分子生態機能学), 千葉大学大学院薬学研究科 (化学療法学), 国立千葉東病院看護学校 (病原微生物学).
- 知花博治: 名古屋大学大学院医学研究科医学セミナー.
- 宇野 潤: 東邦大学薬学部 (薬物治療学 III-感染症) 5 月~7月.

## 社会活動

### 講演など (一般視聴者対象)

- 1) 三上 襄: 「病原微生物-第一回微生物研修セミナー」, 千葉県ファイナライフ環境改善連絡協議会, 千葉市ハーモニープラザ, 2004. 12. 16.
- 2) 知花博治, 敷波久美子, 上野圭吾, 郭 庭均: 人に生息する酵母, カンジダのゲノム解析, ゲノムひろば in 福岡, 2004. 7.
- 3) 知花博治, 三上 襄: ヒトに生息する酵母・カンジダのゲノム解析, 千葉県立現代産業科学館開館 10



周年記念バイオテクノロジー展, 2004.10.

## 外部資金

### 科学研究費

- 1) 三上 襄 (分担): 文部科学省新世紀重点研究創世プラン (RP2002) ナショナルバイオリソースプロジェクト「病原微生物」平成14年度-平成18年度, (代表 西村和子).
- 2) 知花博治 (代表), 宇野 潤 (分担): 特定領域 感染と宿主応答の分子基盤, 病原性真菌カンジダ属における誘導型プロモーターを用いた感染分子機構の網羅的研究, 630万円.
- 3) 知花博治 (代表), 宇野 潤 (分担): 特定領域 ゲノム生物学, 病原性カンジダ酵母における人体内生存在戦略遺伝子ネットワークの研究, 600万円.
- 4) 知花博治 (代表): 基盤研究 (C), 病原性酵母 *Candida glabrata* における *in vivo* 必須遺伝子の探索, 270万円.
- 5) 矢沢勝清: 平成14年度文部省科学研究費・奨励研究, 遺伝子資源としての病原性放線菌の同定と保存 (研究課題番号 14922064), 21万円.
- 6) 知花博治 (分担) 三上 襄 (分担): 基盤研究 (C), 病原性酵母カンジダ・アルビカンスの分子疫学的研

究, 20万円 (代表 田中玲子).

- 7) 知花博治 (分担): 基盤研究 (C), 知花博治 (分担): カンジダ酵母の形態変換制御遺伝子群の発現動態と組換え体による病原性評価. (代表 福岡歯科大長 環).

### 民間等共同研究

- 1) 三上 襄 (代表): 第一製薬株式会社, 糸状菌の細胞壁構造の解析法の研究. 900万円.
- 2) 知花博治 (代表): 株式会社ツムラ: カンジダ・アルビカンス遺伝子の機能解明に関する研究, 120万円.

### その他の研究助成

- 1) 三上 襄 (代表): 株式会社アストロ (三菱化学), 放線菌の分類学的研究, 15万円.

### 知的財産

知花博治: 新規組換え真菌: *Candida albicans* 10株, *C. glabrata* 50株, 分譲菌株数: *C. albicans* 10株, *C. glabrata* 2株, DDBJ/GenBank登録数: *C. albicans* 420件.