

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659479

研究課題名(和文) 真菌アスペルギルス・フミガタスの新規病原因子：糖鎖認識タンパクの解析

研究課題名(英文) Search for new virulence factors in *Aspergillus fumigatus*: Molecular biological analysis of carbohydrate recognition proteins

研究代表者

五ノ井 透 (Gonoi, Tohru)

千葉大学・真菌医学研究センター・教授

研究者番号：30134365

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト病原菌アスペルギルス・フミガタスは、空気中に胞子を撒きヒトの呼吸器系等に感染する。エイズ、癌、糖尿病など免疫力を低下させる疾患や高齢者の増加などにより同菌による感染症が増加している。同菌の感染機構や関与因子を探る目的で各種遺伝子破壊株を作製し、機能未知遺伝子Af2g12180の破壊によって、菌の病原性が著しく上昇することを見つけた。マウス感染実験で同遺伝子破壊株では、野生株に比べTLR4、TLR5、Dectin1、CARD9、CCL5、CCL19の発現が抑制され、自然免疫の回避が、病原性の昂進を引き起こしている可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Human pathogen *Aspergillus fumigatus* spreads their spores in the air, and infects host mainly from the respiratory system. Increased infection cases by the fungi are brought by increases of immunocompromised patients caused by, e.g., AIDS, cancer, diabetes, as well as by increase of elderly people in recent years. For the purpose of exploring infection mechanisms and pathogenic factors involved, we made several gene disruption mutants of *A. fumigatus* strain. Among the mutants, Af2g12180 deficient mutant showed significantly enhanced pathogenicity in mouse infection model. In mice infected with Af2g12180 deficient mutant, liver expression of TLR4, TLR5, Dectin1, CARD9, CCL5, CCL19 mouse genes were significantly suppressed in comparison to mice infected with wild-type *A. fumigatus* strain. The results suggest Af2g12180 deficient mutant enhanced its pathogenicity by avoiding innate immunity of host.

研究分野：医真菌学

キーワード：アスペルギルス症 アスペルギルス・フミガタス 遺伝子破壊 マウス感染モデル 自然免疫 糖鎖結合タンパク

## 1. 研究開始当初の背景

アスペルギルス感染症は、AIDS が蔓延するなどの発展途上国はもちろん、移植、延命措置、高齢化など医療が高度に発達した国々においても大きな問題となっており、我が国においても、最近、剖検例の2%あまりが内臓アスペルギルス症に罹患していると報告されている (Kume 他., *Jpn J Med Mycol* 52:117, 2011)。千葉大学真菌医学研究センターは、多くのヒト病原真菌を収集・蓄積してきたが、最近、我々はそれらの様々な真菌の表面糖鎖の多様性を生きたまま解析する方法を開発し、糖鎖と病原性の関係を解析している (Shibazaki 他., *J Carbohydrate Chem* 2011 など)。また、糖鎖認識ドメインを持つ遺伝子を欠損した A・フミガタス変異株を多数作製し、培養下における表現型の変化とマウスに感染させた場合の病原性の変化を解析している (Sakai 他., IUMS abst., 2011)。これら一連の研究を通して、糖鎖認識ドメインを持つ機能未知の遺伝子 Afu2g12180 の欠損により、菌のマウス病原性 (殺傷能力) が顕著に増加し、肝臓を始めとする臓器に重篤な障害を引き起こすことを見出した。

## 2. 研究の目的

ヒト病原真菌 A・フミガタスは、世界中のあらゆる地域において土中や塵介などから空気中に胞子を撒き散らしヒトに感染する。近年、エイズや癌、糖尿病など免疫力を低下させる疾患や高齢者の増加、移植などにおける免疫抑制剤の使用など様々な要因で、本菌の肺吸引などによるアスペルギルス症が増加している。本感染症の致死率は高く、有効な治療薬の種類も少なく、新たな治療法・治療薬が求められている。我々は、アスペルギルス菌のヒト感染機構や感染に関与する新たな因子を探る過程で、アスペルギルスの糖鎖認識ドメインを持つ機能未知遺伝子 Afu2g12180 の破壊によって、菌の病原性が著しく上昇することをマウス感染モデルを用

いて見出した。本応募研究により、この未知遺伝子の機能を明らかにし、アスペルギルス菌の感染機構を明らかにする。また、千葉大学附属病院において菌球型から侵襲型のアスペルギルス症へと病型が移行した患者などから経時的に採取された菌株のゲノム・シーケンズを行い、病原性の変化に対応する菌種の変化、遺伝子あるいはその発現の変化を解析する。

## 3. 研究の方法

既に発表された A・フミガタスの完全長ゲノム配列、また我々が最近、独自に解読した患者菌株のゲノム配列を基に、糖鎖認識ドメインを持つフミガタスタンパクの遺伝子を選択し、個別に遺伝子破壊を行う。遺伝子破壊株および野生株について培養中で成長速度、分生子形成能、各種ストレスに対する耐性能など表現形の違いを比較し、また透過型・走査型電子顕微鏡を用いて微細形態を比較する。免疫抑制マウスを用いた動物感染実験により病原性に差のある菌株を選択する。我々は、これまでの実験から、病原性の異なる幾つかの遺伝子破壊株を見つけることができたが、当面、この中の1つである顕著に病原性が昂進した Afu2g12180 遺伝子破壊株に集中して実験を行う。同遺伝子の相補株は、野生型レベルの病原性を取り戻した。GFP で蛍光ラベルした Afu2g12180 の産生するタンパクを発現し、同遺伝子産物の発現部位と機能をさぐる。また、同遺伝子産物をパン酵母や無細胞型で発現させ、糖結合の特異性を明らかにする。同欠損株は、野生株に比べ、肝臓等において顕著な炎症作用を起こすことが分かっているが、この炎症発現機序を肝臓に発現する宿主細胞表面糖鎖やその他の因子について関与を解析する。同目的の実験は肝細胞初代培養系を用いてさらに確認する。破壊株と野生株の遺伝子発現をマイクロアレイ/次世代シーケンサーを用いて比較するし (トランスクリプトーム解析) 病原性昂進に関与している他の因子を明らかにする。これらの因子についても遺伝子破壊実験を行い病原性への関与を確認する。尾静脈および気道からの感染において遺伝子破壊株、野生株がどのような生

体内播種を行うか X 線 CT を用いて解析し、Afu2g12180 遺伝子の関与する感染機序について明らかにする。

#### 4 . 研究成果

ヒト病原真菌 A. フミガタスは、世界中のあらゆる地域において土中や塵芥などから空气中に胞子を撒き散らしヒトヒトの呼吸器系等に感染する。近年、エイズ、癌、糖尿病など免疫力を低下させる疾患や高齢者の増加など様々な要因でアスペルギルス症が増加している。アスペルギルス症のヒト感染機構や感染に関与する新たな因子をさぐる目的で糖鎖認識ドメインを持つアスペルギルスの機能未知遺伝子 Af2g12180 の破壊によって、菌の病原性が著しく上昇することを見つけた。

免疫を抑制したマウスの尾静脈から野性型と Af2g12180 の破壊株をそれぞれ接種したところ、破壊株は肝臓で菌糸を伸ばし顕著な病巣を形成したのに対し、野性型にはこのような顕著な病巣は見られなかった。また、腎臓、脾臓においても野性株と破壊株の間に、異なる病態が観察された。

破壊株が肝臓で菌糸を伸ばし顕著な病態を示す原因を探るために、マウス肝臓で自然免疫に関与する受容体遺伝子の発現量を較べた。Af2g12180 破壊株では、野生株に較べ TLR4、TLR5、Dectin1、CARD9、CCL5、CCL19 の発現が抑制されていた。

また Af2g12180 遺伝子がコードするタンパクの機能を探るべく、まず末端を GFP で修飾した融合タンパクを作成し、本タンパクが菌糸体においても細胞内ゴルジ-ER システムに留まることを見いだした。

これらの結果は、菌体表面に運ばれ菌表層で宿主の自然免疫による攻撃の標的となる何らかの分子が、Af2g12180 遺伝子の破壊株では、菌表面に露出せず、宿主の自然免疫による攻撃を回避して、病原性の発現増大を引き起こしている可能性を示唆する。

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計55件: 総て査読有り)

1. Oarada M, Takahashi-Nakaguchi A, Abe T, Nikawa T, Miki T, Gonoi T. (2015) Refeeding with glucose rather than fructose elicits greater hepatic inflammatory gene expression in mice. *Nutrition* 31:757-65. (doi: 10.1016/j.nut.2014.11.014).
2. Takahashi-Nakaguchi A, Muraosa Y, Hagiwara D, Sakai K, Toyotome T, Watanabe A, Kawamoto S, Kamei K, Gonoi T, Takahashi H. (2015) Genome sequence comparison of *Aspergillus fumigatus* strains isolated from patients with pulmonary aspergilloma and chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 53:535-60. (doi: 10.1093/mmy/myv003).
3. Oya A, Tanaka N, Kusama T, Kim SY, Hayashi S, Kojoma M, Hishida A, Kawahara N, Sakai K, Gonoi T, Kobayashi J. (2015) Prenylated Benzophenones from *Triadenum japonicum*. *J Nat Prod*. 78:258-64. (doi: 10.1021/np500827h).
4. Kubota T, Iwai T, Ishiyama H, Sakai K, Gonoi T, Kobayashi J. (2015) Amphidin G, a putative biosynthetic precursor of amphidin A from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. *Tetrahedron Lett*. 56:990-3. (DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.01.058).
5. Nakamura K, Kusama T, Tanaka N, Sakai K, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2015) 2-Debromonagelamide U, 2-debromomukanadin G, and 2-debromonagelamide P from marine sponge *Agelas* sp. *Heterocycles* 90: 425-31. (DOI: 10.3987/COM-14-S(K)38)
6. Tanaka N, Suto S, Asai M, Kusama T, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2015) Halichonadins M-Q, sesquiterpenes from an okinawan marine sponge *Halichondria* sp. *Heterocycles* 90: 173-185. (DOI: 10.3987/COM-14-S(K)2).
7. Hagiwara D, Suzuki S, Kamei K, Gonoi T, Kawamoto S. (2015) The role of AtfA and HOG MAPK pathway in stress tolerance in conidia of *Aspergillus fumigatus*. *Fungal Genetics And Biology* 73:138-49. (doi: 10.1016/j.fgb.2014.10.011).
8. Kubota T, Iwa T, Sakai K, Gonoi T, Kobayashi J. (2015) Amphidinins C-F, amphidinolide Q analogues from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. *ChemInform* 46. (DOI: 10.1002/chin.201518258).
9. Akio Toh-e A, Ohkusu M, Li H-M, Shimizu K, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Kawamoto S,

- Kanesaki Y, Yoshikawa H, Nishizawa M. (2015) Identification of genes involved in the phosphate metabolism in *Cryptococcus neoformans*. **Fungal Genet Biol** *in press*. (doi: 10.1016/j.fgb.2015.04.019).
10. Kang Y, Ming H, Gonoi T, Chen Y, Cao Y, Wang Y, Cheng J, Koga T, Mikami Y, Li W-J. (2014) *Gordonia iterans* sp. nov., isolated from a patient with pneumonia. **Int J Syst Evol Microbiol** 64:3520-5 (doi: 10.1099/ij.s.0.063438-0).
  11. Suzuki H, Kubota T, Takahashi-Nakaguchi A, Fromont J, Gonoi T, Kobayashi J. (2014) Nakijiquinone S (Ia) and Nakijinol C (Ib), new meroterpenoids from a marine sponge of the family Spongiidae. **Chem Pharm Bull (Tokyo)** 62:209-12. (DOI: 10.1248/cpb.c13-00810).
  12. Kusama T, Tanaka N, Sakai K, Gonoi T, Fromont J, Kashiwada Y, Kobayashi J. (2014) Agelamadins A and B, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp. **Org Lett** 16:3916-8. (doi: 10.1021/ol501664b).
  13. Sakai K, Trabasso P, Moretti ML, Mikami Y, Kamei K, Gonoi T. (2014) Identification of Fungal Pathogens by Visible Microarray System in Combination with Isothermal Gene Amplification. **Mycopathologia** 178:11–26. (doi: 10.1007/s11046-014-9756-2)
  14. Komaki H, Ichikawa N, Hosoyama A, Takahashi-Nakaguchi A, Matsuzawa T, Suzuki K-I, Fujita N, Gonoi T. (2014) Genome based analysis of type-I polyketide synthase and nonribosomal peptide synthetase gene clusters in seven strains of five representative *Nocardia* species. **BMC genomics** 15:323. (doi: 10.1186/1471-2164-15-323).
  15. Kubota T, Suzuki H, Takahashi-Nakaguchi A, Fromont J, Gonoi T, Kobayashi J. (2014) Taurospingins B and C, new acetylenic fatty acid derivatives possessing a taurine amide residue from a marine sponge of the family Spongiidae. **RSC Advances** 4: 11073-9. (DOI: 10.1039/C3RA47796G).
  16. Kirui MC, Alakonya AE, Talam KK, Gonoi T, Bii CC. (2014) Total aflatoxin, fumonisin and deoxynivalenol contamination of busaa in Bomet county, Kenya. **African Journal of Biotechnology** 13: 2675-8. (DOI: 10.5897/AJB2014.13754).
  17. Shibazaki A, Gonoi T. (2014) Lectin-microarray technique for glycomic profiling of fungal cell surfaces. **Methods Mol Biol** 1200: 287-94. (doi: 10.1007/978-1-4939-1292-6\_24).
  18. Matsuzawa T, Takaki GMC, Yaguchi T, Okada K, Gonoi T, Horie Y. (2014) Two new species of *Aspergillus* section Fumigati isolated from caatinga soil in the State of Pernambuco, Brazil. **Mycoscience** 55:79-88. (doi:10.1016/j.myc.2013.04.001).
  19. Tanaka N, Tsuji E, Sakai K, Gonoi T, Kobayashi J. (2014) Hikiokoshins A–I, diterpenes from the leaves of *Isodon japonicus*. **Phytochemistry** 102: 205-210. (doi: 10.1016/j.phytochem.2014.03.001).
  20. Kusama T, Tanaka N, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2014) Bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp. **Chem Pharm Bull (Tokyo)** 62:499-503. (doi.org/10.1248/cpb.c14-00077).
  21. Tanaka N, Momose R, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2014) Hyrtimomines, indole alkaloids from Okinawan marine sponges *Hyrtios* spp. **Tetrahedron** 70:832-7. (doi:10.1016/j.tet.2013.12.032).
  22. Wu S, Nakamoto S, Kanda T, Jiang X, Nakamura M, Miyamura T, Shirasawa H, Sugiura N, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Yokosuka O. (2014) Ultra-deep sequencing analysis of the hepatitis A virus 5'-untranslated region among cases of the same outbreak from a single source. **Int J Med Sci** 11: 60-4. (doi: 10.7150/ijms.7728).
  23. Ishihara M, Takada D, Sugimoto K, Oguro H, Gonoi T, Akiyama Y, Yamaguchi S. (2014) Primary brain abscess caused by *Nocardia otitidiscaviarum*. **Intern Med** 53:2007-12. (doi.org/10.2169/internalmedicine.53.1450).
  24. de Souza M, Matsuzawa T, Lyra L, Busso-Lopes AF, Gonoi T, Schreiber AZ, Kamei K, Moretti ML, Trabasso P. (2014) *Fusarium napiforme* systemic infection: case report with molecular characterization and antifungal susceptibility tests. **SpringerPlus** 3:492. (doi: 10.1186/2193-1801-3-492).
  25. Hagiwara D, Takahashi H, Watanabe A, Takahashi-Nakaguchi A, Kawamoto S, Kamei K, Gonoi T. (2014) Whole-genome comparison of *Aspergillus fumigatus* strains serially isolated from

- patients infected with aspergillosis. **J Clin Microbiol** 52:4202-9 (doi: 10.1128/JCM.01105-14).
26. Kusama T, Tanaka N, Sakai K, Gonoi T, Fromont J, Kashiwada Y, Kobayashi J. (2014) Agelamadins C–E, bromopyrrole alkaloids comprising oroidin and 3-hydroxykynurenine from a marine sponge *Agelas* sp. **Org Lett** 16:5176-9. (doi: 10.1021/ol502528m).
  27. Kubota T, Iwai T, Sakai K, Gonoi T, Kobayashi J. (2014) Amphidinins C-F, amphidinolide Q analogs from marine dinoflagellate *Amphidinium* sp. **Org Lett** 15:5624-7. (doi: 10.1021/ol502685z).
  28. Ooi Y, Shiba H, Nagai K, Higashiyama T, Nakanishi T, Nakano T, Ukimura A, Gonoi T. (2014) Lung *Nocardia elegans* infection diagnosed on matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) **Intern Med** 53: 2111-3. (doi.org/10.2169/internalmedicine.53.2387).
  29. Matsuzawa T, Campos Takaki GM, Yaguchi T, Okada K, Abliz P, Gonoi T, Horie Y. (2014) *Aspergillus arcovendensis*, a new species of *Aspergillus* section *Fumigati* isolated from caatinga soil in State of Pernambuco, Brazil. **Mycoscience** 56:123-31. (doi:10.1016/j.myc.2014.04.006).
  30. Rosana Y, Matsuzawa T, Gonoi T, Karuniawati A. (2014) Modified slide culture method for faster and easier identification of dermatophytes **Microbiology Indonesia** 8:1-5 (DOI: 00.0000/mi.8.3.0).
  31. Yagi K, Ishii M, Namkoong, H, Asami T, Fujiwara H, Nishimura T, Saito F, Kimizuka Y, Asakura T, Suzuki S, Kamo T, Tasaka S, Gonoi T, Kamei K, Betsuyaku T, Hasegawa N. (2014) Pulmonary nocardiosis caused by *Nocardia cyriacigeorgica* in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease: two case reports. **BMC Infect Dis.** (doi: 10.1186/s12879-014-0684-z).
  32. Hagiwara D, Suzuki S, Kamei K, Gonoi T, Kawamoto S. (2014) The role of AtfA and HOG MAPK pathway in stress tolerance in conidia of *Aspergillus fumigatus*. **Fungal Genetics and Biology** 73:138-49. (doi: 10.1016/j.fgb.2014.10.011).
  33. Matsuzawa T, Horie Y, Abliz P, Gonoi T, Yaguchi T. (2014) *Aspergillus huiyaniae* sp. nov., a teleomorphic species in sect. *Fumigati* isolated from desert soil in China. **Mycoscience** 55:213-20. (doi:10.1016/j.myc.2013.08.007).
  34. Yamaguchi H, Sekimoto E, Shirakami A, Shibata H, Ozaki S, Shigeakiyo T, Noda T, Shikiji T, Kanda K, Hirose T, Matsuzawa T, Gonoi T. (2013) Testicular nocardiosis accompanied by cutaneous lesions in an immunocompetent man. **Intern Med** 52:129-133. (doi.org/10.2169/internalmedicine.52.7301).
  35. Ishikawa T, Itoh F, Yoshida S, Saijo S, Matsuzawa T, Gonoi T, Saito T, Okawa Y, Shibata N, Miyamoto T, Yamasaki S. (2013) Identification of distinct ligands for Miniclin and Dectin-2 in the pathogenic fungus *Malassezia*. **Cell Host Microbe** 13: 477-88. (doi: 10.1016/j.chom.2013.03.008).
  36. Ferrari MDL, Resende MR, Sakai K, Muraosa Y, Lyra L, Gonoi T, Mikami Y, Tominaga K, Kamei K, Schreiber A, Trabasso P, Moretti ML. (2013) Visual analysis of DNA microarray data for accurate molecular identification of non-albicans *Candida* isolates from patients with candidemia episodes. **J Clin Microbiol** 51: 3826-9. (doi: 10.1128/JCM.01050-13).
  37. Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Jiang X, Miyamura T, Nakatani SM, Ono SK, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Yokosuka O. (2013) Prevalence of hepatitis C virus subgenotypes 1a and 1b in Japanese patients: ultra-deep sequencing analysis of HCV NS5B genotype-specific region. **PLoS One** 8(9): e73615. (doi: 10.1371/journal.pone.0073615).
  38. Hagiwara D, Takahashi-Nakaguchi A, Toyotome T, Yoshimi A, Abe K, Kamei K, Gonoi T, Kawamoto S. (2013) Nika/TcsC histidine kinase is involved in conidiation, hyphal morphology, and responses to osmotic stress and antifungal chemicals in *Aspergillus fumigatus*. **PLoS ONE** 8: e80881. (DOI: 10.1371/journal.pone.0080881).
  39. Tanaka N, Kusama T, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2013) Nagelamides X-Z, dimeric bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp. **Org Lett** 15: 3262-5. (DOI: 10.1021/ol401291n).
  40. Tanaka N, Asai M, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2013) Manzamenone O, new trimeric fatty acid derivative from a marine sponge *Plakortis* sp. **Org Lett** 15(10): 2518-25. (doi: 10.1021/ol4009975).
  41. Kubota T, Kamijyo Y, Takahashi-Nakaguchi A, Fromont J, Gonoi T, Kobayashi J. (2013) Zamamiphidin A, a new manzamine related

- alkaloid from an Okinawan marine sponge *Amphimedon* sp. **Org Lett** 15: 610-2. (DOI: 10.1021/ol3034274).
42. Kubota T, Ishiguro Y, Takahashi-Nakaguchi A, Fromont J, Gonoi T, Kobayashi J. (2013) Manzamenones L-N, new dimeric fatty-acid derivatives from an Okinawan marine sponge *Plakortis* sp. **Bioorg Med Chem Lett** 23:244-7. (doi: 10.1016/j.bmcl.2012.10.109).
43. Condas LA, Ribeiro MG, Yazawa K, de Vargas AP, Salerno T, Giuffrida R, Langoni H, Melville PA, Biesdorf S, Matsuzawa T, Gonoi T, Kastelic JP, Barkema HW. (2013) Molecular identification and antimicrobial susceptibility of *Nocardia* spp. isolated from bovine mastitis in Brazil. **Vet Microbiol** 167:708-12. (doi:10.1016/j.vetmic.2013.08.019).
44. Oarada M, Miki T, Kohno S, Sakai K, Nikawa T, Yoneyama M, Gonoi T. (2013) Refeeding with a standard diet after a 48 hour fast elicits an inflammatory response in the mouse liver. **J Nutr Biochem** 24: 1314-23. (doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.10.006).
45. Tanaka N, Momose R, Takahashi Y, Kubota T, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2013) Hyrtimomines D and E, bisindole alkaloids from a marine sponge *Hyrtios* sp. **Tetrahedron Lett** 54:4038-40. (doi:10.1016/j.tetlet.2013.05.073).
46. Tanaka N, Kusama T, Takahashi-Nakaguchi A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2013) Nagelamides U-W, bromopyrrole alkaloids from a marine sponge *Agelas* sp. **Tetrahedron Lett** 54:3794-6. (doi:10.1016/j.tetlet.2013.05.023).
47. Tateno H, Yabe R, Sato T, Shibasaki A, Shikanai T, Gonoi T, Narimatsu H, Hirabayashi J. (2012) Human ZG16p recognizes pathogenic fungi through non-self polyvalent mannose in the digestive system. **Glycobiology** 22:210-20. (doi: 10.1093/glycob/cwr130).
48. Oarada M, Tsuzuki T, Nikawa T, Kohno S, Hirasaka K, Gonoi T. (2012) Refeeding with a high-protein diet after a 48 h fast causes acute hepatocellular injury in mice. **British J Nutrition** 107:1435-44. (doi: 10.1017/S0007114511004521).
49. Tamura T, Matsuzawa T, Oji S, Ichikawa N, Hosoyama A, Katsumata H, Yamazoe A, Hamada M, Suzuki K, Gonoi T, Fujita N. (2012) A genome sequence-based approach to taxonomy of the genus *Nocardia*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 102: 481-91. (DOI: 10.1007/s10482-012-9780-5).
50. Takahashi Y, Tanaka, N, Kubota T, Ishiyama H, Shibasaki A, Gonoi T, Fromont J, Kobayashi J. (2012) Heteroaromatic alkaloids, nakijinamines, from a sponge *Suberites* sp. **Tetrahedron** 68:8545-50. (doi:10.1016/j.tet.2012.08.018).
51. Kubota T, Iwai T, Takahashi-Nakaguchi A, Fromont J, Gonoi T, Kobayashi J. (2012) Agelasines O-U, new diterpene alkaloids with a 9-N-methyladenine unit from a marine sponge *Agelas* sp. **Tetrahedron** 68:9738-44. (<http://trove.nla.gov.au/work/172040812?versionId=187576396>)
52. de Farias MR, Werner J, Ribeiro MG, Rodigheri SM, Cavalcante CZ, Chi KD, Condas L A, Gonoi T, Matsuzawa T, Yazawa K. (2012) Uncommon mandibular osteomyelitis in a cat caused by *Nocardia africana*. **BMC Vet Res** 8:239. (doi: 10.1186/1746-6148-8-239).
53. Kobayashi N, Sueoka-Aragane N, Naganobu N, Umeguchi H, Kusaba K, Nagasawa Z, Yazawa K, Gonoi T, Kimura S, Hayashi S. (2012) Disseminated Nocardiosis caused by *Nocardia concava* with acute respiratory failure and central nervous system involvement treated with linezolid. **Intern Med** 51(23): 3281-5. (DOI: 10.2169/internalmedicine.51.7733)
54. Condas LA, Ribeiro MG, Gonoi T, Matsuzawa T, Yazawa K, Motta RG, Franco MM, Listoni FJ. (2012) Molecular identification and thermoresistance to boiling of *Nocardia farcinica* and *Nocardia cyriacigeorgica* from bovine bulk tank milk. **Braz J Microbiol** 43:1038-41. (doi.org/10.1590/S1517-83822012000300029)

〔学会発表〕(計68件)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.pf.chiba-u.ac.jp/research/scientists\\_list/gonoi.html](http://www.pf.chiba-u.ac.jp/research/scientists_list/gonoi.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五ノ井 透 (Gonoi, Tohru)

千葉大学真菌医学研究センター・教授

研究者番号：30134365