

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

（分担）研究報告書

サブユニットワクチンの開発とキラー T 細胞活性による 多剤耐性結核・難治性結核の予後診断法の確立

分担研究者 井上義一 国立療養所近畿中央病院 室長

研究要旨

(1) サブユニットワクチン：

S. Gillis 博士, S. Read 博士, Skeiky 博士らは 72f Fusion 蛋白のサブユニットワクチンがカニクイザル (*cynomolgus monkey*) のレベルで BCG よりも有効であることを明らかにし、ヒトの系でも 72f を用いて免疫応答の解析が進められ、結核ワクチンで世界の最先端の研究で、しかもヒトへの臨床応用が最も近い、新しい結核ワクチンの開発に成功した。結核蛋白 Mtb39 と Mtb32 の fusion 蛋白 72f のサブユニットワクチンはマウスやモルモットの吸入感染のみでなくサルでも BCG よりも強力な予防ワクチン効果（生存率、血沈、体重、肺の組織）を得た。又、T リンパ球機能増強活性を有する種々の結核蛋白 gene のクローニングに成功した。(J. I. 2000, J. Exp.Med. 2000, Inf. And Immunity 2000, Mtb39, Mtb32, Mtb8.4, Mtb11, Mtb41, Mtb9.9, Mtb16, Mtb40, 等) (Gillis, 岡田, Reed, 井上) 我々は、これらの種々のサブユニットワクチン (72f, Mtb39, Mtb32, Mtb8.4, Mtb11, Mtb41, Mtb9.9, Mtb16, Mtb40, 31f, 71f) で刺激し、ヒトの多剤耐性結核患者 PBL や難治性結核（糖尿病合併）PBL の T 細胞免疫能（ γ -IFN 産生能や T 細胞増殖能）が増強することを *in vitro* で明らかにした。(岡田、井上、坂谷、森、細江、Reed, Gillis)

(2) 新しい予後診断法（キラー T 細胞活性）：

多剤耐性結核患者及び糖尿病合併難治性結核患者 PBL では結核菌感染マクロファージに対するキラー活性の分化・誘導低下が認められた。さらに多剤耐性結核患者 PBL の granulysin mRNA 発現の著明な低下と TRAIL mRNA の極めて著明な低下が認められた。又、抗 granulysin 抗体を用いた FACS 解析より granulysin 蛋白のリンパ球上の発現が低下していることを初めて明らかにした。一方、抗 TRAIL 抗体を結核感染パーフォリンノックアウトマウスに投与すると結核感染が重症化することを発見した。これらのことにより結核患者の予後診断法が確立されることを示した。

A. 研究目的

38年ぶりに結核罹患率の増加、集団感染が頻発、AIDS や糖尿病患者等の免疫不全疾患に高頻度に合併、薬剤耐性結核が増

え、いわゆる難治性結核の対策が早急に望まれていることにより、我々の新しい予防・診断・治療の研究が必須である。すなわち、BCG よりも強力な新しいサブユニッ

トワクチンの開発を行い、新しい予防・治療の臨床研究を目的とする。一方、キラー T 細胞の結核免疫に対する重要性が最近急に示唆されはじめたが、そのメカニズムや本当の重要性に関する研究は不明である。したがって、キラー T 細胞活性と結核発病を分子・遺伝子レベルで解析する。

B. 研究方法

種々のサブユニットワクチン、Mtb72f, Mtb39, Mtb32, Mtb8.4, Mtb11, Mtb41, Mtb9.9, Mtb16, Mtb40, Mtb71f, Mtb31f で、ヒトの多剤耐性結核患者 PBL や難治性結核（糖尿病合併）PBL の T 細胞を刺激して、5 日間培養上清中の γ -IFN 活性、IL-2・IL-6 活性及び増殖反応を測定した。

γ -IFN は ELISA アッセイで測定、IL-2 と IL-6 は ELISA と IL-2 dependent cell 及び IL-6 dependent cell で測定した。キラー T 活性は *in vitro* で PBL を PPD 又は結核死菌で刺激し、5 日後の effector 細胞を用い PPD バルス標的細胞のキラー活性を測定した。増殖反応は BrdU 法を用いた。

BML 研究所永田 Dr の作製した抗 granulysin 抗体を用いて多剤耐性結核患者 PBL を解析した。抗 granulysin 抗体を用いた FACS 解析を行った。

（倫理面への配慮）

主任研究者岡田全司と同じ倫理委員会及び倫理面の配慮をしている。

C. 研究結果

S. Gillis 博士, S. Read 博士, Skeiky 博士らは 72f Fusion 蛋白のサブユニットワクチンがカニクイザル (*cynomolgus monkey*) のレベルで BCG よりも有効であることを明らかにし、ヒトの系でも 72f を用いて免疫応答の解析が進められ、結核ワクチンで世界の最先端の研究で、しかもヒトへの臨床応用が最も近い、新しい結核ワクチンの開

発に成功した。結核蛋白 Mtb39 と Mtb32 の fusion 蛋白 72f のサブユニットワクチンはマウスやモルモットの吸入感染のみでなくサルでも BCG よりも強力な予防ワクチン効果（生存率、血沈、体重、肺の組織）を得た。又、T リンパ球機能増強活性を有する種々の結核蛋白 gene のクローニングに成功した。(J. I. 2000, J. Exp.Med. 2000, Inf. and Immunity 2000, Mtb39, Mtb32, Mtb8.4, Mtb11, Mtb41, Mtb9.9, Mtb16, Mtb40,等) (Gillis, 岡田, Reed, 井上) 我々は、これらの種々のサブユニットワクチン (72f, Mtb39, Mtb32, Mtb8.4, Mtb11, Mtb41, Mtb9.9, Mtb16, Mtb40, 31f, 71f) で刺激し、ヒトの多剤耐性結核患者 PBL や難治性結核（糖尿病合併）PBL の T 細胞免疫能 (γ -IFN 産生能や T 細胞増殖能) が増強することを *in vitro* で明らかにした。(岡田, 井上, 坂谷, 森, 細江, Reed, Gillis)

多剤耐性結核患者 PBL におけるキラー T 細胞中の結核菌殺傷蛋白 granulysin 発現低下、および抗 granulysin 抗体を用いた新しい予後診断法を確立した。

多剤耐性結核患者 PBL 及び難治性結核患者 PBL において結核菌に対するキラー分化誘導の低下、granulysin mRNA、TRAIL mRNA 低下を明らかにした。さらに granulysin に対する抗体を作製し、これらの患者の PBL のキラー T、NK での granulysin 発現の著明な低下を明らかにした。すなわち新しい結核予後診断法を確立した。それぞれ約 20 名の多剤耐性結核患者、通常の結核患者、および健常人の PBL を抗 granulysin 抗体を用い FACS 解析した。その結果、多剤耐性結核患者では、CD3+CD8 +キラー T 細胞の granulysin 蛋白発現の著明な低下、及び CD3 - NK 細胞の granulysin 蛋白発現の著明な低下を明らかにした。また、キラー T 細胞の perforin 蛋白の発現低下も認められた。(岡

田、井上、BML 研究所高森、永田、森)

D. 考察

72f Fusion 蛋白のサブユニットワクチンがカニクイザル (*cynomolgus monkey*) のレベルで BCG よりも有効であることを明らかにし、ヒトの系でも 72f を用いて免疫応答の解析が進められ、結核ワクチンで世界の最先端の研究で、しかもヒトへの臨床応用が最も近い、新しい結核ワクチンの開発に成功した。Mtb72f サブユニットワクチンの本邦での臨床応用 (phase I) study を計画中である。

E. 結論

72f Fusion 蛋白のサブユニットワクチンがカニクイザル (*cynomolgus monkey*) のレベルで BCG よりも有効であることを明らかにし、ヒトの系でも 72f を用いて免疫応答の解析が進められ、結核ワクチンで世界の最先端の研究で、しかもヒトへの臨床応用が最も近い、新しい結核ワクチンの開発に成功した。一方、多剤耐性結核患者では結核菌に対するキラー蛋白として granulysin と TRAIL が極めて重要であることを明らかにしたとともに、逆にこれを測定することにより結核患者の予後診断法が確立されることを示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Masanori Akira, Yoshikazu Inoue, Satoru Yamamoto, Mitsunori Sakatani : Non-specific interstitial pneumonia : findings on sequential CT scans of nine patients. THORAX. 2000, 55 (10) : 854-859
2. Takayuki Kitamura, Kanji uchida, Naohiko Tanaka, Tomoko Tsuchiya, Junichi Watanabe, Yoshitsugu

Yamada, Kazuo Hanaoka, John F.Seymour, Otto D.Schoch, Ian Doyle, Yoshikazu Inoue, Mitsunori Sakatani, Shoji Kudoh, Arata Azuma, Toshihiro Nukiwa, Shiro Kanegasaki, and Koh Nakata : Serological Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Alveolar Proteinosis. Am J Respir Crit Care Med. 2000, 162: 658-662

3. Yoshikazu Inoue, Tomoya Kawaguchi, Akira Yoshida, Hisato Harada, Hideki Hara, Satoru Yamamoto and Mitsunori Sakatani : Paragonimiasis Miyazakii Associated with Bilateral Pseudochylothorax. Internal Medicine. 2000, 39 (7) : 579-582
4. Y. Inoue, S. Yamamoto, M.Okada, T.Iwasaki, K.Iuchi, M.Kawahara, M.Sakatani, T.Mori, E.Ueda : Role of basic fibroblast growth factor bearing mast cells in pulmonary fibrosis and lung cancer. Internal Medicine. 2000, 39 (7) : 579-582
5. Y. Inoue, S.Yamamoto, K.Nakata, Y.Taguchi, K.Taneda, S.Kawabata, S.Kitada, Y.Katayama, H.Hara, M.Okada, M.Sakatani : Respiratory and comparison of kl-6 and surfactanto protein-d in plasma from patients with pulmonary alveolar proteinosis. Respiratory and Critical Care Medicine. 2000, 161 (3) : A825
6. Koh Nakata, Kanji Uchida, Naohiko Tanaka, John F.Seymour, Otto D.Schoch, Ian Doyle, Yoshikazu Inoue, Mitsunori Sakatani, Shoji Kudoh, Arata Azuma, Toshihiro Nukiwa, Tomoyuki Tomita, Makato Katagiri, and Takayuki Kitamura : Serological Diagnosis of Idiopathic

- Pulmonary Alveolar Proteinosis.
Respiratory and Critical Care Medicine.
2000, 161 (3) : A887
7. Hironobu Hamada, Val Vallyathan,
Carlyne D.Cool, Elizabeth Barker,
Yoshikazu Inoue, and Lee S.Newman :
Mast Cell Basic Fibroblast Growth
Factor in Silicosis. Am J Respir Crit
Care Med. 2000, 161: 2026-2034
8. 川口知哉, 延山誠一, 光岡茂樹, 須波敏
彦, 中宜敬, 沖塩協一, 上野清伸, 安宅
信二, 井上義一, 小河原光正, 細江重人,
四元正一, 河原正明, 井内敬二, 山本暁,
古瀬清行 :種々の内科的治療を試みた気
管原発腺様嚢胞癌の一部検討.日本呼吸
器学会雑誌 2000年10月, 38 (10) :
812-816
9. 井上義一, 坂谷光則 : 間質性肺炎、肺線
維症の ADL と QOL. THE LUNG. 2000
年06月, 8 (4) : 456-461
10. 井上義一, 坂谷光則 : 肺外結核.
Medical Practice. 2000年06月, 17 (6) :
969-973
2. 学会発表
1. Koichi Nishimura, Koji Inoue,
Yoshikazu Inoue, Mitsunori Sakatani,
Katsuhiko Suzuki, Seijiro Minamoto,
Toru Arai, Akira Yoshida, Yozo
Kashiwa, Masanori Akira, Satoru
Yamamoto : An autopsy case of
50-year-old man who complained of
chronic progressive dysnea, whose
chest radiograph showed diffuse bizarre
interstitial shadows. 第90回びまん性肺
疾患研究会 記念特別例会 大阪 :2000年
08月26日
2. Y. Inoue, S. Yamamoto, M.Okada,
T.Iwasaki, K.Iuchi, M.Kawahara,
M.Sakatani, T.Mori, E.Ueda : Role
of basic fibroblast growth factor bearing
mast cells in pulmonary fibrosis and
lung cancer. World Congress on Lung
Health and 10th ERS Annual Congress.
Florence,Italy : 2000年08月30日-09月
03日
3. Y. Inoue, S.Yamamoto, K.Nakata,
Y.Taguchi, K.Taneda, S.Kawabata,
S.Kitada, Y.Katayama, H.Hara,
M.Okada, M.Sakatani : comparison of
kl-6 and surfactanto protein-d in plasma
from patients with pulmonary
alveolar proteinosis. 2000 International
Conference (AST) . Tronto,Canada : 2000年
05月05日-10日
4. Koh Nakata, Kanji Uchida,
Naohiko Tanaka, John F.Seymour,
Otto D.Schoch, Ian Doyle, Yoshikazu
Inoue, Mitsunori Sakatani,. Shoji
Kudoh, Arata Azuma, Toshihiro
Nukiwa, Tomoyuki Tomita, Makato
Katagiri, and Takayuki Kitamura. :
Serological Diagnosis of Idiopathic
Pulmonary Alveolar Proteinosis. 2000
International Conference (AST) .
Tronto,Canada : 2000年05月05日-10日
5. 川口知哉, 延山誠一, 光岡茂樹, 須波
敏彦, 中宜敬, 沖塩協一, 安宅信二, 井
上義一, 小河原光正, 細江重人, 四元正
一, 河原正明, 井内敬二, 山本暁 :種々
の内科的治療を試みた気管原発腺様嚢胞
癌の一部検討. 第66回日本気管支学会
近畿支部会 2000年03月10日
6. 井上義一, 山本暁, 岡田全司, 岸潤, 安
光恵一, 米田勉, 針生寛之, 吉田亮, 延
山誠一, 石川秀雄, 片山友子, 細江重人,
原英記, 河原正明, 坂谷光則 :特発性間
質性肺炎、肺癌合併例におけるマスト細
胞由来 Basic Fibroblast Growth Factor
(bFGF) の役割について. 第40回日本呼

- 吸器学会総会 2000年03月22日-24日
7. 岸潤, 井上義一, 吉田亮, 安光恵一, 米田勉, 針生寛之, 延山誠一, 石川秀雄, 片山友子, 原英記, 河原正明, 坂谷光則 : 間質性肺炎患者における血漿中 SP-D, KL-6 濃度の比較検討. 第40回日本呼吸器学会総会 2000年03月22日-24日
 8. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 四元正一, 細江重人, 安光恵一, 坂谷光則, 山中秀樹, 松村晃秀, 井内敬二, 森隆, 榎垣伸彦, 八木田秀雄, 奥村康 : 多剤耐性結核・難治性結核患者におけるキラー T 細胞機能の解析. 第40回日本呼吸器学会総会 2000年03月22日-24日
 9. 石川秀雄, 吉田亮, 安光恵一, 米田勉, 針生寛之, 岸潤, 延山誠一, 神谷敦, 湯久浩, 井上義一, 原英記, 原田尚門, 坂谷光則 : 当院で経験した過敏性肺臓炎患者の実態及び現状についての検討. 第40回日本呼吸器学会総会 2000年03月22日-24日
 10. 井上義一, 片山友子, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆, 岡田全司 : γ -IFN 産生能及びキラー T 細胞リンパ球機能による新しい結核診断法. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
 11. 片山友子, 井上義一, 細江重人, 坂谷光則, 森隆, 岡田全司 : 結核に対する新しい DNA ワクチン、リコンビナント BCG ワクチン開発の試み. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
 12. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆 : 多剤耐性結核、難治性結核のキラー T 細胞免疫能、ヘルパー T 細胞免疫能の解析. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
 13. 米田勉, 井上義一, 吉田亮, 坂谷光則, 黒田修, 川幡誠一, 萩平哲, 中田光 : 全麻下肺洗浄前後で各種血清マーカーにて経過を追えた特発性肺胞蛋白症の1例. 第161回日本内科学会近畿地方会 和歌山 : 2000年06月10日
 14. 岸潤, 井上義一, 吉田亮, 安光恵一, 針生寛之, 延山誠一, 石川秀雄, 神谷敦, 坂谷光則 : 間質性肺炎患者における血漿中 SP-D, KL-6 濃度の比較検討. 第85回日本結核病学会・第55回呼吸器病学会近畿地方会 奈良 : 2000年07月01日
 15. 石川秀雄, 四元正一, 原田尚門, 原英記, 井上義一, 湯久浩, 神谷敦, 延山誠一, 吉田亮, 須波敏彦, 針生寛之, 安光恵一, 米田勉, 岸潤, 坂谷光則 : 過敏性肺臓炎発症と気象条件の関与についての検討. 第85回日本結核病学会・第55回呼吸器病学会近畿地方会 奈良 : 2000年07月01日
 16. 岸潤, 井上義一, 鈴木克洋, 坂谷光則, 山本暁 : メチルプレドニゾロン、サイクロホスファミドのパルス療法が有効であった皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の1例. 第86回日本結核病学会・第56回呼吸器病学会近畿地方会 京都 : 2000年12月02日
 17. 高藤淳, 井上義一, 石川秀雄, 源誠二郎, 鈴木克洋, 坂谷光則, 審良正則, 山本暁 : 血清中 KL-6, SP-D の測定が有用であった夏型過敏性肺臓炎の1例. 第86回日本結核病学会・第56回呼吸器病学会 近畿地方会 京都 : 2000年12月02日
 18. 眞木薫, 井上義一, 柏庸三, 井上幸治, 桑名みどり, 岸潤, 安光恵一, 吉田亮, 新井徹, 高藤淳, 源誠二郎, 鈴木克洋,

- 坂谷光則, 中田光 :血清学的検査が有用であった特発性肺胞蛋白症の1例. 第86回日本結核病学会・第56回呼吸器病学会近畿地方会 京都 :2000年12月02日
- 19.光岡茂樹, 石川秀雄, 井上義一, 針生寛之, 源誠二郎, 鈴木克洋, 原田尚門, 坂谷光則, 審良正則 :若年女性に発症しびまん性の肺胞出血が疑われた特発性咯血の1例. 第86回日本結核病学会・第56回呼吸器病学会近畿地方会 京都 :2000年12月02日
- 20.井上義一, 針生寛之, 吉田亮, 岸潤, 安光恵一, 源誠二郎, 鈴木克洋, 坂谷光則, 審良正則, 山本暁 :9年間の経過でcellular pattern から fibrosing pattern への移行が疑われた nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) の1例. 第163回日本内科学会近畿支部会 京都 :2000年12月16日
- 21.光岡茂樹, 井上義一, 眞木薫, 岸潤, 針生寛之, 吉田亮, 源誠二郎, 鈴木克洋, 坂谷光則, 井内敬二, 審良正則, 山本暁 :ステロイドが有効であったびまん性肺疾患の1例. 第89回びまん性肺疾患研究会 大阪 :2000年06月03日
- 22.桑名みどり, 井上義一, 眞木薫, 岸潤, 針生寛之, 高藤淳, 新井徹, 延山誠一, 吉田亮, 源誠二郎, 鈴木克洋, 坂谷光則, 井内敬二, 審良正則, 山本暁 :慢性関節リウマチ患者に認めたびまん性肺疾患の1例. 第91回びまん性肺疾患研究会 大阪 :2000年11月25日
- 23.岸潤, 小河原光正, 井上義一, 坂谷光則, 山本暁 :長期治療したDPBの1剖検例. 第86回日本結核病学会・第56回呼吸器病学会近畿地方会 京都 :2000年12月02日
- 24.井上義一, 清水哲雄, 松本博之, 佐藤正男, 齋藤泰晴, 赤川志のぶ, 田野正男, 伊藤正巳, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆, 竹山博泰, 谷口清英, 西村一孝, 宮崎正之, 島津和康 :肺リンパ管平滑筋腫症をめぐる国立病院、療養所共同臨床研究(アンケート中間報告;ネットワーク利用の問題点も含めて). 国立病院療養所総合医学会 東京 :2000年11月09日10日
- 25.岡田全司, 田中高生, 濱口由香子, 喜多洋子, 大城洋子, 白谷純子, 坂佳志子, 井上義一, 坂谷光則, 森隆 :結核患者におけるキラーTリンパ球機能の研究と新しい結核ワクチンの開発の試み. 国立病院療養所総合医学会 東京 :2000年11月09日10日
- 26.井上義一 :間質性肺炎・肺線維症について. 第11回県南呼吸器疾患研究会 岩手 :2000年10月14日
- 27.井上義一 :最近のインフルエンザの基礎と臨床. 臨床薬学研究会12月例会 大阪 :2000年12月13日
- 28.井上義一 :最近のインフルエンザの基礎と臨床. 但馬内科医学術講演会 兵庫 :2000年10月28日
- 29.岡田全司, 田中高生, 濱口由香子, 喜多洋子, 大城洋子, 白谷純子, 坂佳志子, 井上義一, 坂谷光則, 森隆 :結核患者におけるキラーTリンパ球機能の研究と新しい結核ワクチン開発の試み. 第55回国立療養所総合医学会 東京 :2000.11.9-2000.11.10
- 30.田中高生, 井上義一, 細江重人, 坂谷光則, 森隆, 大原直也, 山田毅, 柏村信一郎, 吉田栄人, 岡田全司 :結核に対する新しいDNAワクチン、リコンビナントBCGワクチン開発の試み. 第30回日本免疫学会総会・学術集会 仙台 :2000年11月14日-16日
- 31.岡田全司, 片山友子, 井上義一, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 濱口由香子, 坂佳志子, 坂谷光則, 森隆, 奥村康, 八木田秀雄, 榎垣伸彦, 山田毅, 大原直也,

吉田栄人 :結核患者におけるキラー T リンパ球機能の研究と新しい結核ワクチン開発の試み. 第 70 回実験結核研究会 大阪 : 2000 年 04 月 17 日

厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

（分担）研究報告書

結核に対する新しいワクチン（遺伝子治療）の開発研究

分担研究者 森 隆 国立療養所近畿中央病院 病院長

研究要旨

DNA ワクチン：① HVJ-liposome をベクターに用いた場合 Hsp65DNA 単独（HVJ-liposome/Hsp65）で BCG よりも有効であることをマウスの系（H37RV i.v 投与）で明らかにした。② IL-12DNA + Hsp65 DNA のワクチンは相乗効果を示し、gene gun 投与により BCG よりも強力な結核予防ワクチンであることを明らかにした。③アデノウイルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子（IL-6 gene + IL-6 レセプター + gene gp130 gene）で BCG よりも強力な治療ワクチン及び予防ワクチン効果を示した。④アデノウイルスベクターに導入した γ -IFN DNA も BCG よりも強力な治療ワクチン及び予防ワクチン効果を示した。

リコンビナント BCG ワクチン：Ag85B リコンビナント BCG 単独及び BA51（Ag85A+Ag85B+MPB51）リコンビナント BCG は BCG よりも強力なワクチンであることをマウスの結核感染（気道感染及び i.v 感染）の系で明らかにした。また、IL-2 rBCG、IL-6 rBCG、IL-18 rBCG の作製に成功し、 γ -IFN rBCG、IL-12 rBCG、Hsp65 rBCG を作成中である。なおこの研究は研究協力者、細江重人（当院臨床研究部室長）、井上義一臨床研究部室長、岡田全司臨床研究部長との共同研究である。

A. 研究目的

38 年ぶりに結核罹患率の増加、集団感染が頻発、AIDS や糖尿病患者等の免疫不全疾患に高頻度に合併、薬剤耐性結核が増え、いわゆる難治性結核の対策が早急に望まれていることにより、新しい予防・診断・治療の研究が必須である。

すなわち、BCG よりも強力な新しいリコンビナント BCG ワクチンや DNA ワクチンの開発を行い、新しい予防・治療の臨床研究を目的とする。

B. 研究方法

(1) リコンビナント BCG ワクチンの作製

：結核菌の主な分泌蛋白であり、しかも強力な T 細胞免疫増強活性を示す Antigen85A,85B,85C,MPB51 抗原の遺伝子のみならず MDP1,IL-2,IL-6,IL-12, γ -IFN,Hsp65 遺伝子を結核菌で発現するプラスミドに構築し、BCG 東京株に導入した。プラスミドには大腸菌抗酸菌シャトルベクター PNN2 を開発して用いた。Ag85 の各コンポーネントをコードする遺伝子（fbpA, fbpB, fbpC）と MPB51 をコードする遺伝子（mpb51）は BCG 菌のものを用いた。プロモーターは Mycobacterium avium の Ag85B 遺伝子、Mycobacterium kansasii の Ag85B 遺伝子、BCG の MPB51 遺伝子のも

のを用いた。

(2) DNA ワクチンの作製：IL-12 の p35 および p40 を CMV promoter 下流域に挿入した発現プラスミドを作製した。すでに、結核菌静注感染モデルマウスに筋注し、結核菌数（肺、肝、脾）の減少効果が示唆された。さらに、Hsp65DNA ワクチンの作製に成功した。Hsp65 DNA ワクチンは、結核感染マウスの治療にも有効（post-infection ワクチン）であることが Lowrie らにより、最近報告された（Nature1999）。Lowrie らは癩菌由来の Hsp65 gene を用いているのに比し、我々はヒト型結核菌 H37RV 由来の Hsp65 gene を用いた。

一方、IL-6 gene+IL-6 レセプター gene+gp130 gene や γ -IFN gene や M-CSF gene をアデノウイルスベクターに組み込み治療した。

C. 研究結果

DNA ワクチン：① HVJ-liposome をベクターに用いた場合 Hsp65DNA 単独（HVJ-liposome/Hsp65）で BCG よりも有効であることをマウスの系（H37RV i-v 投与）で明らかにした。② IL-12DNA + Hsp65 DNA のワクチンは相乗効果を示し、gene gun 投与により BCG よりも強力な結核予防ワクチンであることを明らかにした。③ アデノウイルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子（IL-6 gene + IL-6 レセプター gene + gp130 gene）で BCG よりも強力な治療ワクチン及び予防ワクチン効果を示した。④アデノウイルスベクターに導入した γ -IFN DNA も BCG よりも強力な治療ワクチン及び予防ワクチン効果を示した。

結核菌 H37Rv 株により Hsp65 遺伝子をクローニングし、DNA ワクチン用プラスミドベクターを構築した。マウス IL-12 遺伝子はすでにマラリア DNA ワクチン（マウスモデル）として実績があるプラスミド

ベクターを使用した。遺伝子銃を用いた 1 回接種の後、結核菌 H37Rv 株でチャレンジを行い、4,10 週後の肺、脾臓、肝臓の各臓器より結核菌の分離を行った。対象群である BCG 接種群と比較し、分離菌数の減少率を検定し、評価した。並行して結核感染防御に重要であるといわれているキラー T 細胞の増殖能と IFN- γ 産生を調べ、DNA ワクチンによる免疫応答と感染防御との関係を検討した。DNA ワクチンを遺伝子銃を用いてマウス腹部に免疫した。2 週間後にチャレンジし、その 10 週後の肺、脾臓、肝臓より分離された結核菌数を調べた。Hsp65 と IL-12 遺伝子の混合物で免疫した群では BCG 接種群と比較して明らかに分離菌数は少ない。この結果は遺伝子銃によるシングルワクチネーションで BCG を上回る効果を示した初めての報告となる。（吉田、岡田）一方、in vitro 解析による T 細胞の増殖能と IFN- γ の産生に関しては BCG 接種群が最も高い。（岡田、吉田）つまり DNA ワクチンが BCG と同じレベルに T 細胞を活性化することができたら、さらに感染防御効果が高まると期待される。これを実現するために Hsp65 遺伝子に加え、新たな結核菌抗原遺伝子を DNA ワクチンとして検討する。また DNA ワクチンの投与方法として、遺伝子銃のほかに HVJ リポソーム等の遺伝子治療で効果が上がっている方法を試みた。（吉田、岡田、金田）

すなわち結核に対する新しい DNA ワクチンとして世界に先駆けて HVJ-liposome をベクターに用い、これに Hsp65gene を導入した。HVJ-liposome/Hsp65 では、単独でも BCG 東京株よりも強力な予防効果を示す画期的なワクチンであることを明らかにした。これら（HVJ-liposome/Hsp65 や Hsp65DNA + IL-12DNA）のワクチン効果はキラー T 細胞や Th1 細胞の分化誘導を

介して発揮されることを明らかにした。さらに、Ag85A、Ag85B、Ag85C、MBP51 DNA ワクチン用プラスミドベクターを作製した。現在これらの DNA ワクチンを組み合わせてワクチン効果を解析中である（平成13年3月に結果）。

さらに、結核菌殺傷蛋白である granulysin の DNA を哺乳動物細胞で発現させるベクターに構築することに成功した。この granulysin DNA ワクチンを結核感染マウスに投与し、根治的ワクチン開発を計画している。（岡田、BML 高森、永田）

結核 DNA ワクチンは、すでに多くの研究グループがその有効性を示している。しかし、明らかに BCG を超える成果というのはまだ得られておらず、動物レベルの実験結果に留まりヒトへの応用には一步及んでいないのが現状である。我々の独創性の第一は DNA ワクチンの接種方法にある。現在 DNA ワクチンの接種方法として筋肉注射、遺伝子銃が主流となっているが、次世代の接種方法として HVJ リポソーム法を試みた。HVJ リポソームは本研究班の研究協力者である大阪大学金田教授が開発した方法で、肝硬変の動物モデルへ HGF 遺伝子を導入し、大きな改善をもたらした遺伝子治療の国産版である。DNA ワクチンへの応用は例がなく、新規な試みとなる。（岡田、吉田、金田）。

さらに、新たに結核抗原遺伝子として Ag85A、Ag85B、Ag85C をクローニングし、DNA ワクチン用のプラスミドベクターを構築した。

松本、岡田は結核免疫において生体内防御機構に重要な役割はたしているサイトカイン、インターフェロンガンマ、およびインターロイキン6 関連遺伝子（インターロイキン6、インターロイキンレセプター遺伝子、gp130 遺伝子）をベクターとしてアデノウイルスを使用し、ワクチン候補物質

とした。これらをワクチンしたマウス（BCG 感受性マウス：BALB/c、BCG 抵抗性マウス：C3H/He）に結核菌（病原株）を感染させ、2 週目、6 週目に肺内生菌数を算出することでワクチン効果の比較を行った。また、同じに臓器インデックスを算出し、病態解析も行った。（松本、岡田）

Adex ベクターに IFN- γ gene 及び IL-6-related gene をのせ、ワクチンした群については、ワクチンタイミングが重要であることが分かった。即ち、結核菌感染 28 日前および2日前にワクチン接種した群においては、肺内生菌数の変化は観察されなかったが、7日前および2日前にワクチン接種した群においては、肺内生菌数減少傾向が確認され、その効果は IL-6-related gene ワクチン群において有意な差として確認された。また有意な差は BALB/c マウスおよび C3H/He マウス両系統において確認できた。

また、同時比較として、BCG 東京株に IFN- γ gene、または IL-6-related gene を併用してワクチン接種した群について、東京株をワクチン接種した場合との効果について比較を行った。各 Adex ベクターの投与は、各遺伝子を導入したベクターのみをワクチン接種（結核菌感染 28 日目および2日前）した結果、効力が確認できなかったスケジュールのみで検討を行った。この条件で検討を行った結果、東京株と比較し、IL-6 related gene ワクチンをオンした群では、C3H/He の系統において有意な肺内生菌数の減少が確認できた。この結果から、BCG 東京株ワクチン接種した結果として、獲得される結核菌感染防御免疫になんらかの影響を及ぼしていることが示唆された。しかしながら、BALB/c の系統における同様の実験結果では逆に BCG 東京株の効果を減弱させる結果が得られた。両マウスにおける大きな相違は、BCGgene の存在の

有無である。ヒトにおいても BCG gene に相当する遺伝子として、natural resistance-associated macrophage protein (NRAMP) gene が確認されている。この遺伝子の機能解析については現在多くの研究者の間で検討されているが、その遺伝子の有無が BCG のみでなく、結核菌の killing にも重要な役割を演じているとも考えられる。

今回得られた結果から、少なくとも現在使われている BCG 東京株よりも優れた感染防御効果を得るための現実的な手法を考える手がかりが得られた。(松本、岡田) リコンビナント BCG ワクチン: Ag85B リコンビナント BCG 単独及び BA51 (Ag85A + Ag85B + MPB51) リコンビナント BCG は BCG よりも強力なワクチンであることをマウスの結核感染(気道感染及び i.v 感染)の系で明らかにした。また、IL-2 rBCG, IL-6 rBCG, IL-18 rBCG の作製に成功し、 γ -IFN rBCG, IL-12 rBCG, Hsp65 rBCG を作製中である。毒力 gene を欠失した BCG 菌の作製に成功した。

結核菌の感染においては産生されるサイトカインの種類および量がその後の病態の形成を左右する。本年度は感染防御に有効なサイトカインを産生するリコンビナント BCG を作成し、その効果を検定することを目的とした。また、昨年度に作成した抗酸菌由来感染防御抗原 α 抗原群 Ag85B, Ag85A, Ag85C, MPB51 を複数産生するリコンビナント BCG について、その効果を動物モデルで検討した。

リコンビナント BCG に組み入れるサイトカインとして具体的には、IL-2、IL-6、IL-12、IL-18、IFN- γ を対象とした。まず、クローン化したこれらサイトカインの cDNA に制限サイトを付与し、Mycobacterium kansasii 菌 α 抗原遺伝子の途中に挿入した。作成された融合遺伝子を

大腸菌-抗酸菌シャトルプラスミドに組み入れ、BCG 菌をこのプラスミドで形質転換した。形質転換菌を培養し、菌体内および培地中に産生されたタンパク質を回収し、目的のサイトカイン- α 抗原融合タンパク質を解析した。

これらのリコンビナント BCG のワクチン効果については岡田の研究室において検定中である。マウス IL-12、マウス IFN- γ 産生リコンビナント BCG については現在解析の準備中である。

D. 考察

Antigen 85B gene + 85A gene + MPB51 gene 導入リコンビナント BCG はコントロールの BCG 東京株より有意に結核感染マウス肺内結核菌数を減少したことより有望なワクチンと考えられる。さらに種々のリコンビナント BCG ワクチン (IL-6, IL-18, γ -IFN, IL-12 gene 等) を組み合わせる予定である。一方 γ -IFN DNA, (IL-6 gene + IL-6 R gene + gp130 gene) DNA が有効であることから強力な条件を検討する。さらに DNA ワクチンで免疫をかけておいて、リコンビナント BCG ワクチンでより強力な追加免疫をかける組み合わせ (Priming-booster 法) も興味深い。さらに、モルモットやサルレベルでのこれらの結核予防ワクチン効果の解析を目指す。

E. 結論

BCG よりもより強力な新しいリコンビナント BCG ワクチンや DNA ワクチンを作製した。DNA ワクチン: ① HVJ-liposome をベクターに用いた場合 Hsp65 DNA 単独 (HVJ-liposome/ Hsp65) で BCG よりも有効であることをマウスの系 (H37RV i.v 投与) で明らかにした。② IL-12 DNA + Hsp65 DNA のワクチンは相乗効果を示し、gene gun 投与により BCG よりも強力な結

核予防ワクチンであることを明らかにした。③アデノウイルスベクターに導入した IL-6 関連遺伝子 (IL-6 gene + IL-6 レセプター gene + gp130 gene) で BCG よりも強力な治療ワクチン及び予防ワクチン効果を示した。④アデノウイルスベクターに導入した γ -INF DNA も BCG よりも強力な治療ワクチン及び予防ワクチン効果を示した。リコンビナント BCG ワクチン: Ag85B リコンビナント BCG 単独及び BA51 (Ag85A + Ag85B + MPB51) リコンビナント BCG は BCG よりも強力なワクチンであることをマウスの結核感染 (気道感染及び i.v 感染) の系で明らかにした。また、IL-2 rBCG, IL-6 rBCG, IL-18 rBCG の作製に成功し、 γ -INF rBCG, IL-12 rBCG, Hsp65 rBCG を作製中である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Iwasaki T., Nakasima M., Watanabe T., Yamamoto S., Inoue Y., Yamanaka H., Matsumura A., Iuchi K., Mori T., Okada M.: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated B antigen RCAS1. *Int. J. Cancer.* 2000, 89: 488-493
2. Inoue M., Miyoshi S., Yasumitsu T., Mori T., Iuchi K., Maeda H., Matsuda H.: Surgical results for small cell lung cancer based on the New TNM staging system. *Ann. Thorac. Surg.* 2000, 7: 1615-1619
3. Iwasaki T., Iuchi K., Matsumura A., Sueki H., Yamamoto S., Mori T.: Intrapulmonary mature teratoma. *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000, 48: 468-472
4. Takemoto Y., Kawahara M., Yamamoto S., Iuchi K., Mori T., Ueda E., Tsuchiyama Y., Furuse K.: Synchronous

primary adenocarcinoma of the lung and leiomyosarcoma of the small intestine. *Intern. Med.* 2000, 39: 655-658

5. Takemoto Y., Kawahara M., Ogawara M., Furuse K., Yamamoto S., Ueno K., Hosoe S., Atagi S., Kawaguchi T., Tsuchiyama T., Naka N., Okishio K., Miki M and Mori T.: Ultrasound-guided flexible bronchoscopy for the diagnosis of tumor invasion to the bronchial wall and mediastinum. *J. Bronchology* 2000, 7: 127-132
6. Teruo Iwasaki, Akihito Matsumura, Satoru Yamamoto, Hirofumi Sueki, Takashi Mori, and Keiji Iuchi: Unsuspected Lung Cancer Accompanied by Catamenial Pneumothorax. *The Japanese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2000, 48 (10): 676-679

2. 学会発表

1. 中山富雄, 鈴木隆一郎, 松田実, 土井修, 古瀬清行, 森隆, 福岡正博, 安光勉, 桑原修, 瀧俊彦, 中原数也, 遠藤勝三, 螺良英郎: 肺がん患者の長期予後の検討ーライフスタイルの及ぼす影響ー. (財)大阪から肺がんをなくす会 第71回日本肺癌学会関西支部会 2000年01月22日
2. 馬上明子, 森隆, 坂谷光則, 原英記: アンケートにみる在宅酸素病診連携のハードル. 第8回国立在宅ケア研究会 2000年02月03日
3. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 四元正一, 細江重人, 安光恵一, 坂谷光則, 山中秀樹, 松村晃秀, 井内敬二, 森隆, 榎垣伸彦, 八木田秀雄, 奥村康: 多剤耐性結核・難治性結核患者におけるキラーT細胞機能の解析. 第40回日本呼吸器学会総会 2000年03月22日-24日

4. 原英記, 坂谷光則, 審良正則, 山本暁, 井内敬二, 森隆: 多剤耐性結核患者の経過と予後因子に関する検討. 第40回日本呼吸器学会総会 2000年03月22日-24日
5. 井上義一, 片山友子, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆, 岡田全司: γ -IFN産生能及びキラーT細胞リンパ球機能による新しい結核診断法. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
6. 片山友子, 井上義一, 細江重人, 坂谷則, 森隆, 岡田全司: 結核に対する新しいDNAワクチン, リコンビナントBCGワクチン開発の試み. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
7. 岡田全司, 片山友子, 井上義一, 細江重人, 四元正一, 安光恵一, 坂谷光則, 森隆: 多剤耐性結核, 難治性結核のキラーT細胞免疫能, ヘルパーT細胞免疫能の解析. 第75回日本結核病学会総会 2000年04月18日19日
8. 武本優次, 安教哲, 河原正明, 小河原光正, 岡田全司, 坂谷光則, 細江重人, 山本暁, 森隆, 岡田達也: 若年発生のAFP産生肺癌の1例. 第161回日本内科学会近畿地方会 2000年06月10日
9. 大倉英司, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 松田宙, 白橋幸洋, 森隆, 山本暁: Pseudosarcomatous thymomaの1切除例. 第72回日本肺癌学会関西支部会 2000年07月15日
10. 松村晃秀, 井内敬二, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 大倉英司, 松田宙, 森隆: 当院における高齢者(80歳以上)肺癌切除例の検討. 第72回日本肺癌学会関西支部会 2000年07月15日
11. 松田宙, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 大倉英司, 森隆: 腸結核術後に腸重積を呈した1例. 第85回日本結核病学会・第55回呼吸器病学会近畿地方会 2000年07月01日
12. 沖塩協一, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆: HOSPnet上に構築したクライアント・サーバー型CVS(Concurrent Version System) -政策医療呼吸器ネットワーク標準説明文書プロジェクト. 国立病院療養所総合医学会 2000年11月09日10日
13. 桂浩, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 田中壽一, 森隆, 河原正明, 山本暁: 当院における肺癌再切除例の治療成績の検討. 第41回日本肺癌学会総会 2000年11月01日02日
14. 坂田修治, 川島修, 伊部崇史, 小松彦太郎, 森隆, 深井志摩夫, 大谷嘉己, 上吉原光宏, 菅野雅之, 森下靖雄: 小細胞肺癌に対する外科療法. 第41回日本肺癌学会総会 2000年11月01日02日
15. 川口知哉, 河原正明, 森隆, 源河圭一郎, 前田元, 深井志摩夫, 藤田結花, 橋詰寿律, 大坂喜彦, 村上勝, 森孝志, 小松彦太郎: 集学的治療により長期生存の得られたIII期非小細胞進行肺癌症例の第二癌発生に関する検討. 第41回日本肺癌学会総会 2000年11月01日02日
16. 澤端章好, 松村晃秀, 大坂喜彦, 牧原重喜, 平松義規, 川島修, 久保田伊知郎, 渡辺健寛, 永瀬厚, 前田元, 深井志摩夫, 森隆: E1D0切除肺癌の予後の検討 - 細胞診陽性は予後因子となりうるか? 第41回日本肺癌学会総会 2000年11月01日02日
17. 松村晃秀, 井内敬二, 末岐博文, 桂浩, 田中壽一, 大倉英司, 森隆: pN2肺癌の術後成績の検討 - cN因子の関与について. 第41回日本肺癌学会総会 2000年11月01日02日
18. 多田敦彦, 川井治之, 河原伸, 小松彦

- 太郎, 深井志摩夫, 森隆: 肺癌脳転移の統計的検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
19. 林孝二, 田村厚久, 大坂喜彦, 藤田結花, 根本悦夫, 橋詰寿律, 前田元, 本廣昭, 久保田伊知郎, 多田敦彦, 源河圭一郎, 深井志摩夫, 小松彦太郎, 森隆: 活動性肺結核合併肺癌手術時期の検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
20. 後藤正志, 井内敬二, 白橋幸洋, 大倉英司, 田中壽一, 桂浩, 末岐博文, 松村晃秀, 森隆, 山本暁: 膿胸壁穿破をきたした慢性出血性膿胸 4 例の検討. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会 2000 年 12 月 02 日
21. 白橋幸洋, 井内敬二, 後藤正志, 大倉英司, 田中壽一, 桂浩, 末岐博文, 松村晃秀, 森隆, 山本暁: 喀痰より診断した巨大肺クリプトコッカス症の 1 例. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会 2000 年 12 月 02 日
22. 桂浩, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 田中壽一, 大倉英司, 白橋幸洋, 後藤正志, 森隆: 低ガンマグロブリン血症を合併した胸腺腫の 1 例. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会
23. K.Noda, Y.Nishiwaki, M.Kawahara, S.Negoro, T.Sugiura, A.Yokoyama, M.Fukuoka, T.Mori, K.Watanabe, T.Tamura, N.Saijo, K.Yoshimura: Randomized Phase III Study of Irinotecan (CPT-11) and Cisplatin Versus Etoposide and Cisplatin in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer. Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9511) 2000 年 12 月 02 日
24. 桂浩, 井内敬二, 松村晃秀, 末岐博文, 田中壽一, 大倉英司, 白橋幸洋, 後藤正志, 森隆: 低ガンマグロブリン血症を合併した胸腺腫の 1 例. 第 86 回日本結核病学会・第 56 回呼吸器病学会近畿地方会 2000 年 12 月 02 日
25. 本廣昭, 上田仁, 小松彦太郎, 柳内登, 森隆: 術後 100 日以内に死亡した肺癌症例の検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
26. 小松彦太郎, 森隆, 深井志摩夫: 腫瘍径 1 cm 以下の末梢肺癌切除例の検討. 第 41 回日本肺癌学会総会 2000 年 11 月 01 日 02 日
27. 後藤正志, 井内敬二, 白橋幸洋, 大倉英司, 田中壽一, 桂浩, 末岐博文, 松村晃秀, 山本暁, 森隆: 再発巣で悪性の組織像を呈した孤立性線維性腫瘍(以下, SFT) の 1 例. 第 168 回近畿外科学会 2000 年 11 月 04 日
28. 井上義一, 清水哲雄, 松本博之, 佐藤正男, 齋藤泰晴, 赤川志のぶ, 田野正男, 伊藤正巳, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆, 竹山博泰, 谷口清英, 西村一孝, 宮崎正之, 島津和康: 肺リンパ管平滑筋腫瘍をめぐり国立病院、療養所共同臨床研究(アンケート中間報告; ネットワーク利用の問題点も含めて) 国立病院療養所総合医学会 2000 年 11 月 09 日 10 日
29. 岡田全司, 田中高生, 濱口由香子, 喜多洋子, 大城洋子, 白谷純子, 坂佳志子, 井上義一, 坂谷光則, 森隆: 結核患者におけるキラーTリンパ球機能の研究と新しい結核ワクチンの開発の試み. 国立病院療養所総合医学会 2000 年 11 月 09 日 10 日
30. 坂谷光則, 岡田全司, 岡本時重, 竹田宗孝, 森隆: 呼吸器ネットワークの現状と将来—高度専門医療施設として—. 第 55 回国立病院療養所総合医学会 2000.1.9-10
31. 沖塩協一, 岡田全司, 坂谷光則, 森隆: HOSPnet 上に構築したクライアント・サ

- ーバー型 CVS (Concurrent Version System) -政策医療呼吸器ネットワーク標準説明文書プロジェクト. 第 55 回国立病院療養所総合医学会 2000.1.9-10
32. 田中高生、井上義一、細江重人、坂谷光則、森隆、大原直也、山田毅、柏村信一郎、吉田栄人、岡田全司 : 結核に対する新しい DNA ワクチン、リコンビナント BCG ワクチン開発の試み. 第 30 回日本免疫学会総会・学術集会 2000 年 11 月 14 日-16 日
33. 岡田全司、片山友子、井上義一、細江重人、四元正一、安光恵一、濱口由香子、坂佳志子、坂谷光則、森隆、奥村康、八木田秀雄、榎垣伸彦、山田毅、大原直也、吉田栄人 : 結核患者におけるキラー T リンパ球機能の研究と新しい結核ワクチン開発の試み. 第 70 回実験結核研究会 2000 年 04 月 17 日
34. K.Noda, Y.Nishiwaki, M.Kawahara, S.Negoro, T.Sugiura, A.Yokoyama, M.Fukuoka, T.Mori, K.Watanabe, T.Tamura, N.Saijo, K.Yoshimura : Randomized Phase III Study of Irinotecan (CPT-11) and Cisplatin Versus Etoposide and Cisplatin in Extensive-Disease Small-Cell Lung Cancer : Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9511). Thirty-Sixth Annual Meeting of The American Society of Clinical oncology. New Orleans, Louisiana : 2000 年 05 月 20 日-23 日
35. Matsumura A, Iuchi K, Mori T, Tada H : Surgical results of peripherally located small lung cancer of 1cm or less in diameter. 9th World Conference on Lung Cancer. 東京 : 2000 年 09 月 11 日-15 日
36. Maeda H, Komatsu H, Mori T : Hospital mortality and long-term survival in the octogenarians following pulmonary resection for lung cancer. 9th World Conference on Lung Cancer. 東京 : 2000 年 09 月 11 日-15 日
37. Y.Inoue, S.Yamamoto, M.Okada, T.Iwasaki, K.Iuchi, M.Kawahara, M.Sakatani, T.Mori, E.Ueda : Role of basic fibroblast growth factor bearing mast cells in pulmonary fibrosis and lung cancer. World Congress on Lung Health and 10th ERS Annual Congress. Florence, Italy : 2000 年 08 月 30 日-09 月 03 日
38. Teruo Iwasaki, Keiji Iuchi, Akihide Matsumura, Hirofumi Sueki, Satoru Yamamoto and Takashi Mori : Intrapulmonary Mature Teratoma. 2000 年 07 月
39. M.Okada, T.Sunami, T.Tanaka, H.Yamanaka, M.Kawahara, S.Minamoto, E.Okura, A.Matsumura, K.Iuchi, M.Sakatani, T.Mori, I.Saito. : Synergistic Anti-Tumor Effect of The IL-6 Gene, IL-6 Receptor Gene and GP130 Gene Therapy on Murine and Human Cancer. AACR 2001 年 3 月
40. Masaji Okada, Hideki Yamanaka, Toshihiko Sunami, Takao Tanaka, Seiji Minamoto, Eiji Okuda, Akihide Matsumura, Keiji Iuchi, Yuko Kita, Mitsunori Sakatani, Takashi Mori : Anti-human tumor effect of IL-6-related gene (s) and tumor rejection antigen gene. 2000 The 6th Annual Meeting of the Japan Society of Gene Therapy (Tokyo)
41. M.Okada, T.Tanaka, Y.Inoue, Y.Katayama, S.Yoshida, N.Ohara, T.Yamada, N.Kayagaki, H.Yagita, K.Okumura, M.Sakatani, and T.Mori : DNA and recombinant BCG vaccination against tuberculosis and cytotoxic activity in the patients with multi -drug resistant tuberculosis.. 2001 年 3 月 アメリカ免疫学会 2000 年

- 42.M. Okada, H.Yamanaka, Y.Katayama,
A.Matsumura, K.Okura, T. Sunami, H.
Iuchi, M. Sakatani, T.Takesako, T. Mori : In
vivo induction of cytotoxic T lymphocytes
specific for lung cancer in the SCID-PBL/hu
mice by the IL-6 related genes therapy.
2001年3月 アメリカ免疫学会
- 43.M. Okada, Y.Katayama, Y.Inoue,
M.Yotsumoto, K.Yasunitsu, S.Hosoe,
S.Yoshida, N.Ohara, T.Yamada, M.Sakatani,
T. Mori : Analysis of CTL activity in the
patients with multi-drug resistant
tuberculosis and development of new
vaccination by the induction of CTL using
murine model. 2001
- 44.T.Sunami, T.Tanaka, H.Yamanaka,
M.Kawahara, Y.Inoue, A.Matsumura,
K.Inchi, M.Sakatani, T.Mori,
M.Okada.:The anti-human tumor effect in
SCID mice given human peripheral blood
lymphocytes and lung cancer cells by the
IL-6 related genes using adenovirus
vector. AACR2001.
2000年7月 US-JAPAN Tuberculosis
-leprasy Meetong (Yokohama)