

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 岩田 誠. ミトコンドリア脳筋症. 今日の治療指針 2002 年版—私はこう治療している, 多賀須幸男, 尾形悦郎・監修, 医学書院, 東京, 2002, pp 585-586.
- 2) 飯嶋 睦ほか. Tandospirone Citrate が有効であった進行性核上性麻痺. 臨床神経 41(2): 150-153, 2001.
- 3) 松村美由起ほか. ピロカルピン外用剤が有効であった特発性分節型無汗症の一例. 発汗学 8(2): 58-61, 2001.
- 4) 太田宏平ほか. 水痘、帯状ヘルペス脳炎の臨床的特徴. Neuro・infection 6(1):37-38, 2001.
- 5) 秋山尚子ほか. Conus myelitis を呈した EB ウイルス感染症の 1 例. Neuro・infection 6(1): 40-41, 2001.
- 6) 宮崎一秀ほか. enterovirus 71 抗体価の上昇を認めた横断性脊髄炎の 1 例. Neuro・infection 6(1): 57-58, 2001.
- 7) 望月温子ほか. Isaacs 症候群を伴った HIV-1 感染症. Neuro・infection 6(1): 88, 2001.
- 8) Sasaki S et al. Immunohistochemical and ultrastructural study of basophilic inclusions in adult-onset motor neuron disease.

Acta Neuropathol 102: 200-206, 2001.

- 9) Sasaki S et al. Neuronal nitric oxide synthase immunoreactivity in the spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol 101: 351-357, 2001.
 - 10) Sasaki S et al. EAAT1 and EAAT2 immunoreactivity in transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. NeuroReport 12(7): 1359-1362, 2001.
 - 11) Sasaki S et al. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) and nitrotyrosine immunoreactivity in the spinal cords of transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. J. Neuropathol Exp Neurol 60(9): 839-846, 2001.
- ### 2. 学会発表
- 1) 竹内 恵, 大澤美貴雄, 岩田 誠. 炎症性脱髄性ニューロパチーにおける馬尾伝導検査の有用性. 第 42 回日本神経学会総会 2001 年 5 月 東京
 - 2) 佐々木彰一, 割田 仁, 阿部康二, 岩田 誠. 変異 SOD1(G93A)トランスジェニックマウスの脊髄における iNOS と nitrotyrosine の免疫活性. 第 42 回日本神経学会総会 2001 年 5 月 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

ハンセン病発生動向調査システムの開発：

ハンセン病剖検例のデータベース、作製法と目的、抽出データ例

分担研究者 松尾英一 国立感染症研究所ハンセン病研究センター センター長

研究要旨

近年、懸念されるハンセン病の世界的動向としてその有病率が下がっているにも拘らず新患数が減少しないことと並んで化学療法後の後遺症が克服できないことが上げられている。これらは近年浮き彫りにされてきたのであるが、本疾患の歴史上最大の未解決問題が残されたに過ぎない。従ってそれらの解決の手がかりは当然のことながら本疾患が現在よりもはるかに重症であった時代の症例の検討から得られるものが多い。しかし現状はそれらが簡単に実行できる状況にはない。

一方、日本ハンセン病学会有志が行って来た本疾患患者登録は種々の事情から主として近年の動向を臨床的に扱っているのみといえよう。よってそれらから得られる知見は上記問題解決のためには極めて不十分なものである。

以上の状況を克服するためには剖検例のデータベース(DB)化を伴う調査研究基盤の整備が必要である。またその作製に要する多大な労力に見合う知見獲得の可能性が最初から予想出来る事も必要となる。そのため昨年度に引き続き DB 作製の方法論、進捗状況並びに DB から得られると予想でき、新たに認められた上記問題解決に直接結びつく知見の例証を本年度も試みた。

A. 研究目的

明治 40 年から 89 年間続いたらしい予防法違憲国家賠償補償訴訟に対して平成 13 年度中に行われた熊本地裁の判決は本疾患患者処遇について起こった人権侵害問題を最終解決する事であった。しかし、医学的に見た場合、その間に起こった化学療法開発とその発達にも拘らず本疾患の未解決問題は世界的には重大であり、中でも化学療法後の後遺症が克服できないことも懸念材料である。それらは近年浮き彫りにされてきたのであるが基本的には本疾患の歴史上の未解決問題であり続けたため、それらの解決手段として本疾患に対する化学療法開発以前並びにその確立を模索した時期で、現在よりも後遺症が重症であった時期の症例調査が特に必要である。それには現在では剖検例の検索以外に手段が残されていない。そのためには剖検症例のデータベース(DB)

化を伴う症例調査研究の基盤整備が必要であり、同時にその作製に要する多大な労力に見合う知見獲得の可能性が最初から予想出来る事も必要となる。そのため本研究では昨年度に引き続き行われた DB 作製の進捗状況並びに新たに認められ、より明確な知見が DB の活用により得られると予想でき、上記問題解決に直接結びつく知見の検討状況を報告する。

B. 研究方法

1. データベース整備のためのプログラム開発：日本病理剖検輯報をオムロン社の OmCR ver. 3 ソフトを用いて Microsoft 社の Excel に取り込む方法により、すでに昨年度作製済みの Excel file を扱いやすくするためのプログラム作製について当センターに以前存在した医学情報棟検討ワーキンググループ関係者の要求事項を盛り込み、

施行後の1970から80年代まで、当研究所員が扱った全生園剖検例のうち最長4年間B663の使用例4例とDDS及び他のスルホン剤並びにRFPのみを用いた同数対照例を検討した。

また、上記以外に無作為に末梢神経標本がスライドとして残存しているものについて検討し、その中から循環障害を示す症例の発見に努めた。

(倫理面の配慮)

本研究は国立感染症研究所倫理委員会の審査を受け合格した。

C. 研究結果(進捗状況)

1. データベース整備のためのプログラム開発方法: Excel fileに既に取り込んである日本病理剖検輯報の記載項目から本研究の目的に適う検索項目の選択、追加項目の設定、検討結果の記述欄の設定について前記関係者の要求事項を盛り込み、剖検番号、施設名、都道府県名、等のほか臨床診断、病型、主病診断、副病変等を選択し、加えて臨床記録、投薬記録、保存臓器などの保存場所、保存方法などの項目を加えた。また、以上をAccess fileで扱うためのプログラムの作製はハマゴムエイコム株式会社に委託中であり3月中に入手予定である。

2. 化学療法と後遺症の関係についてはB663使用例では過酸化によるらい菌の磷脂質の不溶化のため神経線維障害の程度が軽いことを平成13年度の日本ハンセン病学会に報告した。循環障害については、上記薬剤不使用例の中に末梢神経の梗塞を示す症例があることを見出した。

D. 考察

以上から昨年度から開始した日本病理学会刊行の日本病理学会剖検輯報を電子化し、それを基に本疾患の未解決問題解決の手がかりを得るためのDB基盤整備に用いることは可能であることがわかり、その意義は研究所員にも理解されてきたといえよう。

DB作製の効果の例証としてB663使用例では末梢神経線維は極めて良く保存され、それ以外の薬剤に比し組織の線維化と神経線維の強度の脱落を防ぎ、後遺症の原因を

除去しやすいと考えられる症例と組織所見が分かった。一方、上記以外の例で末梢神経に梗塞を起こした症例が発見されたことは極めて重要である。この血管病変の原因を確かめ、それを防ぐ手段を見出すことは即、後遺症の予防に結びつく可能性が高いからである。

E. 結論

ハンセン病の発生動向把握システムの開発に関する研究の範疇で、長年の隔離療法期間に蓄えられた剖検例を無意味にすることなくそのDB化により現在も解決されていない後遺症のメカニズムを明らかに出来る形にし、これを今後内外の本疾患対策に生かせる形にする事は関係者の責務と考えられる。

よって今回、そのプログラムの整備進捗状況と可能性並びにこれによる調査方法で検討可能となる知見の例について報告した。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

未完成

2. 学会発表

松尾英一他:ハンセン病剖検例のデータベースと化学療法. 効果並びに後遺症. 第74回日本ハンセン病学会総会. 2001年5月10-12日、米子市。(抄録:日本ハンセン病学会誌 70(2):83, 2001.)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

剖検輯報からExcess fileへのデータ取り込みは当方で工夫し実行したが、それを基にしたAccess fileの作製はハマゴムエイコム株式会社に依頼しているので実用化出来る最初のデータベースの完成(本年3月か4月予定)後、特許申請を両者折半で行うことを協議予定。

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

ハンセン病の再発に関する調査・解析

分担研究者 長尾 榮治 国立療養所大島青松園副園長

研究要旨

4箇所の国立ハンセン病療養所において現入所者のハンセン病再発状況を調査した。MBの約33%が再発を経験しており、DDS単独投与者からの再発者は45.7%であった。近年はRFPやCLF投与者の再発が出現してきていることが判明した。一方、Myanmarとタイでの調査ではDDS単独投与者からの再発者しか発見できなかった。

A. 研究目的

日本では、多くのハンセン病既往歴者は高齢化しているため、再発予防のためにWHOが薦めているMDTの再投与は困難である。そこで、各自が受けた治療法の実態を調査し、再発防止対策を考える。

B. 研究方法

国立ハンセン病療養所から4カ所（沖縄2園と瀬戸内2園）を選び、現存している入所者の再発状況をカルテの記述内容から調査した。「再発者」は「スキンスメアーテストにおいて菌陰性化した後、再び菌陽性となった者、または再発皮疹が出現した者」と定義した。

Myanmarでは、ハンセン病コロニーと数カ所の村において、既往歴者の診察による調査を行った。

Thailandではスタッフからの聞き取り調査を行った。

（倫理面への配慮）

個人データの推測が出来ないように、個々のカルテからのデータは項目のみを収集し、統計的なデータ分析のみにした。又、診察時には現地スタッフと受診者の了解を取り、個人データは数字のみの扱いとした。

C. 研究結果

4カ所の国立ハンセン病療養所における調査実施は入所者数1462人に対して、1193人を調査できた。PB（201人）の再発率は瀬戸内の1園が2%、沖縄の1園で0.5%であった。他の2園は不明である。

MB（982人）の再発率は、それぞれ22%、31%、35%、42%であった。

MBにおけるDDS単独治療者（357例）の再発率は34%、44%、49%、51%であった。

RFP服用経験者（480例）からの再発率は0%から5.6%までであったが、平均すると3.8%であった。

CLF服用経験者（341例）からの再発率は0%から2.8%までであったが、平均すると2.1%であった。

MDT施行者（27例）からの再発は無かった。

再発はDDS単独服用者の場合、菌陰性化後26%が4年以内に、32%が5-9年以内に発症しており、30年を過ぎないと、WHO/MDTと比較して、安全圏になったとは言い難いことが推定された。

又、RFP服用者の場合は菌陰性化後56%が4年以内に、83%が10年未満に発症しており、15年を過ぎると安全圏になることが推定された。

CLF服用者の場合は菌陰性化後30%が4年以内に、約90%が10年以内に発症しており、15年を過ぎると安全圏になることが推定された。

複数薬剤の使用は2剤の併用療法が多く、瀬戸内の1園は24%と極端に少なかったが、他の3園は50%から60%の施行率であった。MDT/WHO受療者は2%しかいなかった。

再発患者数はDDS単独治療後の再発が1960年頃から出現し始めて、1970年代が最多数となったが、1970年代か

らRFPやCLFの使用開始により、1980年からは減少傾向になった。そして、DDS単独治療者の再発が多かったのが、それ以降はRFPやCLF服用者の再発が見られるようになった。

しかし、MDT/WHOの治療を受けた者は、4園で合計27名しかいなかった。

Myanmarでは、ハンセン病既往歴者が約500人住んでいるコロニーで診察した。50名の既往歴者が受診した。その中から2名の再発患者を発見した。いずれもDDS単独治療者であった。

Myanmarでは全ての既往歴者にWHOレジメンによるMDT再投与を薦めているが、現実には彼らは高齢者が多く、再服用を好まない傾向にある。3年間で既に10名以上の再発患者がこのコロニーから発見されており、今後住民の検診が必要であることが認識された。

タイでは、スタッフの聞き取り調査を行った。国立ハンセン病病院では再発患者は全てDDS単独治療者である、とのことであった。

D. 考察

全国の国立ハンセン病療養所における全ての入所者を調査することは困難である。

従って、瀬戸内の2園を調査することにより、沖縄を除く11園を推計することが可能であると考えた。

しかし予想に反して、沖縄の2園は瀬戸内の2園を平均した状況を示した。むしろ瀬戸内2園の状況の方が対照的な内容を示した。

すなわち、MBにおける再発率が51%と34%、多剤使用患者が60%と25%と治療内容の差が目立った。

一般に、DDS単独服用者からの再発率は30%前後、と言われていたが、今回の調査で、現入所者は45%に至っていたことは、予想以上の結果であった。

又、MDT/WHOの服用者が3%に至らないことは、日本において、ハンセン病の治療はWHO方針の恩恵を受けた者がいないことを示している。

ミャンマー・タイにおいて、MDTを受けた者からの再発者報告には未だ接していない。むしろ当面の問題は高齢者におけるDDS単独治療者であろう。

もう一つの課題は、DDS、RFP、CLFの耐性菌出現の問題である。

今後、両面から調査する必要がある、と考える。

E. 結論

国内において、4カ所の国立ハンセン病療養所において、基本治療の状況を調査した。

結果、現在入所中のMB患者であった人たちの3人に1人は再発を経験しており、特にDDS単独治療者は菌陰性化後も長期間にわたって、再発の安全圏に到達できないことが判明した。

一方、RFPやCLFの投与を受けた者の再発率は2-4%までであり、菌陰性化後15年を過ぎると安全圏に入ることが推測できた。

WHOレジメンによるMDT投与を行って再発を予防することは日本において困難である。

F. 健康危険情報

なし

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

ハンセン病患者（新患・既往者）データベース化の確立に関する研究

分担研究者 石井則久

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部 部長

研究要旨

日本におけるハンセン病の新規患者数の把握と、統計学的解析を行った。新規患者を診察した医師に調査用紙を送付して調査し、さらにそれらを解析した。ハンセン病の新規患者は年間約15名前後で、日本人は5名前後で、ほとんどは60歳以上であった。在日外国人は10名前後で、南米、東南アジアなどの出身者が目立った。なお、平成13年（2001年）については、日本人5名（うち沖縄県出身者3名）、在日外国人7名（うちブラジル人3名）であった。

A. 研究目的

日本におけるハンセン病の発生動向を探るために、プライバシーに配慮し、データベース化し、日本におけるハンセン病の動向を明らかにする。

B. 研究方法

各種学会発表、論文発表、依頼DNA診断結果などをもとに、ハンセン病の新規患者を診察した医師を特定した。診療医に調査用紙を郵送し、返送を依頼した。回収した調査用紙をもとに年齢、性、国籍、経過などを検討した。また、日本ハンセン病学会新患調査班の班員、全国ハンセン病療養所の園長・所長などにも問い合わせの文書を郵送した。

それらを元に、1993年から2000年までの新規患者をデータベース化して統計学的観察を行った。

在日ブラジル人患者の動向について。日本における動向と、ブラジルにおける日系ブラジル人ハンセン病患者の動向を比較した。ブラジルにおける動向は、ヒューマンサイエンスで招請した、サンパウロ州公衆衛生局ハンセン病局・局長のミチエ・タダ・ブラジル博士と研究した。

（倫理面への配慮）患者に、調査についての協力依頼の説明文を作製した。調査依頼した医師には、プライバシーを厳守する旨を依頼文に明記した。患者の氏名欄はインシヤルにした。回収した調査用紙は石井が管理した。

C. 研究結果

平成13年（2001年）の新規ハンセン病患者調査を行った。平成14年3月5日現在12名の患者を登録した。それらのうち3名については実際に患者の状態を

観察し、検査等の指導をし、発生動向調査への協力を依頼した。また6名については診断のための検査指導を行った。調査の詳細は、日本人は5名(男3,女2)、うち沖縄県出身者は3名であった。日本人患者は平均62.0歳(2名は60歳未満)、病型は4名がMB(多菌型)であった。一方、外国人患者は7名(男5,女2)、ブラジル人3名、インドネシア人2名、カンボジア人1名、ミャンマー人1名であった。平均年齢は30.4歳、病型は3名がMB(多菌型)であった。報告元は皮膚科から10名、国立ハンセン病療養所皮膚科から1名、神経内科から1名であった。また1例については、既に皮膚科関係の学会に発表済みである。

1993年からの新規ハンセン病患者のデータベースを作成し、解析を行っている。またデータベース化に対応した調査表を作成し、2000年からの調査に使用した。

1993年から新規ハンセン病として登録された患者について、その後の経過観察を実施するために、調査表を作成し、実際に横浜市大及び琉球大学の皮膚科症例を調査し、データベースの準備している。順次症例を網羅する予定である。

在日日系ブラジル人のハンセン病患者数について統計データを利用して検討した。

在日ブラジル人ハンセン病新規患者は1989年に1名登録され、その後1996年の

10名を最高に、毎年2-9名で推移している。1981年から2000年までの新規登録患者は49名(男41名、女8名)であった。

統計がきちんとしている1993年から2000年まで(男29名、女4名、計33名)では新規外国人患者(75名)の44%、また日本人を含めた新規患者(131名)の25.2%に達している。男性の平均年齢は37.5歳、女性の平均年齢は32.5歳であった。日本での居住地は東京都と神奈川県を除いた関東地方に10名、中部地方に7名、近畿地方に6名などであった。彼らのブラジルでの出身地(州、都市)は同定できなかった。

一方、ブラジル博士による推計では、ブラジル本国における日系人の新規患者はパラナ州で毎年7名程度、サンパウロ州で12名程度、その他の州では不明であり、これらからブラジル本国では約20名は日系新規患者が発生していると考えられる。また患者年齢は20-30歳台が多いとのことである。

ブラジル本国と日本に在住する日系ブラジル人の新規発生動向の比較を上記の数値を参考に試算すると、表1となり、本国における日系人の新規患者数に比較的近い数値である。

D. 考察

らい予防法廃止後、厚生省による新患調査は廃止され、ハンセン病の動向調査の継続が切望されていた。この調査は日本にお

けるハンセン病の将来、施策を決定する上での基本になるものである。

今年度も引き続き新規ハンセン病患者調査を行った。登録済み新規患者の経過観察調査も行い、らい反応、再発、再燃の有無を検討している。ハンセン病患者のデータベースを活用して日本における発生動向の将来予測を立てる予定である。特に在日日系ブラジル人においては、毎年新規患者として多数登録されているので、ブラジル国内の現況を調査して今後の外国人患者の動向を予測すべきである。さらに日系ブラジル人のハンセン病の動向を探るために、ブラジルに現地調査に行くべきである。

調査用紙の内容は、動向調査に最低限必要な項目のみ盛り込んだ。さらに2000年からはデータベース化を念頭におき、改訂版の調査用紙を作製した。データベース化は1993年から入力した。ハンセン病に関する情報を多くの国民が共有できる様な情報公開を考慮している。初診時のみの調査のみでなく、これらの患者について継続的経過を観察すべく年1回の調査を試行的に行った。それによって治療効果や副作用、再燃、再発などの貴重な情報を得ることが可能と考えられるが、現実には主治医が変更になったり、調査員を現地に派遣する必要性などのため、実行は難しい状況である。

ハンセン病の報告先は殆どが皮膚科医である。新患の全例報告を目標にするため

には、皮膚科医を対象に啓発（ハンセン病について、疑診の時、検査方法、報告など）すると共に、ハンセン病を診療する機会のある整形外科医、神経内科医などへも働きかけも必要である。

外国人患者の問題にも言及したい。在日外国人は新患の約2/3を占めている。ほとんどは労働のため来日しており、金銭的に困窮し、通院の時間も確保しづらいなど、継続治療に困難をきたしている。彼らを継続治療することは、国際関係などからも支援すべきである。さらに、日本における将来の労働力の不足が予想され、外国人患者の増加の予測をする必要がある。

在日ブラジル人の患者動向についての試算が正しければ、今後の日本における在日ブラジル人ハンセン病患者の動向はブラジル本国における日系人の患者動向に一致する可能性がある。ブラジル本国で進められているWHO方式の治療や予防がいかに行進したか、またするかは、今後の動向に大きく影響するであろう。

E. 結論

ハンセン病の新患は年間約15名前後で、日本人は5名前後で、ほとんどは60歳以上であり、例外的に沖縄県出身患者では若年発症することがある。在日外国人は10名前後で、20歳代から30歳代の若者が多くを占め、南米、東南アジアなどの出身者が目立った。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

石井則久、中永和枝、杉田泰之：ハンセン病—最近のトピックス. 臨床皮膚科 55(sup 5): 166-168, 2001.

石井則久：皮膚科学の歴史. 皮膚科研修医ノート（清水 宏編集），pp6-9, 診断と治療社，東京，2001.

石井則久：ハンセン病の臨床—皮膚症状の特徴と診断について. 日本ハンセン病学会雑誌 70: 145-149, 2001.

Ara Y, Saito T, Takagi T, Hagiwara E, Miyagi Y, Sugiyama M, Kawamoto S, Ishii N, Yoshida T, Hanashi D, Koshino T, Okada H, Okuda K : Zymosan enhances the immune response to DNA vaccine for human immunodeficiency virus type-1 through the activation of complement system. Immunology 103: 98-105, 2001.

Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, Ishii N: *Mycobacterium leprae* and leprosy: a compendium. Microbiol Immunol 45: 729-736, 2001.

石井則久：感染症法と皮膚感染症. マルホ皮膚科セミナー 155: 35-38, 2001.

石井則久、遠藤真澄、杉田泰之：皮膚結核. 看護のための最新医学講座 第19巻皮膚科疾患（中川秀己編集），pp325-326, 中山書店，2001.

石井則久、遠藤真澄、杉田泰之：ハンセン病. 看護のための最新医学講座 第19巻皮膚科疾患（中川秀己編集），pp326-328, 中山書店（東京），2001.

石井則久（共同執筆）：免疫学辞典（第2版）. 大沢利昭、小山次郎、奥田研爾、矢田純一編集，東京化学同人（東京），2001.

石井則久：ハンセン病—診断・治療の現況—. 感染・炎症・免疫 31: 334-336, 2001.

Ishii N, Sugita Y, Liu L-J, Watabe S, Toda S, Xin K-Q, Okuda K: Immunologic characterization of HIV-specific DNA vaccine. J Invest Dermatol Symp Proc 6: 76-80, 2001.

中嶋 弘、石井則久、杉田泰之：第28章 皮膚結核および皮膚非結核性抗酸菌症. 標準皮膚科学 第6版（池田重雄監修、荒田次郎他編），pp388-394, 医学書院（東京），2001.

中嶋 弘、石井則久、杉田泰之：第29章 ハンセン病. 標準皮膚科学 第6版（池田重雄監修、荒田次郎他編），pp395-401, 医学書院（東京），2001.

石井則久：ハンセン病. 医学の歩み
200: 252-254, 2002.

書籍

石井則久：ハンセン病. 2002 今日の
治療指針(多賀須幸男、尾形悦郎監
修), pp770-771, 医学書院(東京), 2002.

2. 学会発表

Saito H, Ishii N: Antibacterial
activities of new
fluoroquinolones against
Mycobacterium ulcerans. 7th
International Symposium on New
Quinolones, Edinburgh (UK), 2001,
June.

齋藤 肇、石井則久：ニューキノロ
ンの *Mycobacterium ulcerans* に対
する *in vitro* 抗菌活性. 第51回日
本結核病学会中国四国支部学会, 広
島, 2001年1月.

齋藤 肇、佐藤明正、石井則久、村
上和保、小林和夫：「2.4時間風呂」
由来の型別とそれに対する物理・化
学的殺菌効果. 第75回日本感染症
学会総会, 奈良, 2001年3月.

石井則久：皮膚感染症の現況-AIDS、
性感染症、ハンセン病を中心として
一. 第3回和歌山県皮膚科医会総会,
和歌山, 2001年3月.

沼野香世子、竹崎伸一郎、畑 三恵
子、山本泰一、松本光司、川名誠司、

石井則久、岩崎 隆：ハンセン病の
1例. 第100回日本皮膚科学会総
会, 東京, 2001年4月.

齋藤 肇、高橋光良、佐藤明正、石
井則久：「2.4時間風呂」由来
Mycobacterium avium の型別とそれ
に対する温熱および消毒殺菌効果.
第76回日本結核病学会総会, 沖縄,
2001年4月.

齋藤 肇、石井則久：ニューキノロ
ンの *Mycobacterium ulcerans* に対
する *in vitro* 抗菌活性. 第76回日
本結核病学会総会, 沖縄, 2001
年4月.

石井則久：ハンセン病の臨床-皮膚
症状の特徴と診断について. シンポ
ジウム「ハンセン病に関する最近の
話題」. 第74回日本ハンセン病学
会総会, 米子, 2001年5月.

齋藤 肇、石井則久：フルオロキノ
ロン薬の *Mycobacterium ulcerans*
に対する *in vitro* 抗菌活性. 第7
4回日本ハンセン病学会総会, 米子,
2001年5月.

杉田泰之、石井則久、中嶋 弘：横
浜市大皮膚科における過去7年間の
ハンセン病PCR検査の集計. 第7
4回日本ハンセン病学会総会, 米子,
2001年5月.

石井則久、小原安喜子、熊野公子、
杉田泰之、並里まさ子、野上玲子、
細川 篤、牧野正直：2000年のハン

セン病新患発生状況. 第74回日本
ハンセン病学会総会, 米子, 2001年
5月.
大島治子、玉城 毅、大井綱郎、古

賀道之、石井則久: 神経症状が先行
した多菌型ハンセン病の1例. 第5
3回日本皮膚科学会西部支部学術
大会, 長崎, 2001年10月.

〈表1〉

日系ブラジル人	人口	新規患者数	新患発生率 (/10,000)
ブラジル本国	130万人	20名	0.15
日本	26万人	3~4名	0.12~0.15

2001年新規患者（2002年3月5日現在）

	国籍（出身）	性	年齢（年代）	病型	参考
1	日本（神奈川県）	F	70	MB(BB)	2001-1
2	日本（佐賀県）	F	90	MB(LL)	2001-3
3	日本（沖縄県）	M	30	PB(BT)	2001-4
4	日本（沖縄県）	M	60	MB(B)	2001-5
5	日本（沖縄県）	M	40	MB(BL)	2001-6
6	ブラジル	M	30	PB(BT)	2001-2
7	ブラジル	F	40	MB(BL)	2001-7
8	カンボジア	M	30	PB(BT)	2001-8
9	ブラジル	F	20	MB(BB)	2001-9
10	インドネシア	M	20	MB(LL)	2001-10
11	インドネシア	M	30	PB(TT)	2001-11
12	ミャンマー	M	30	PB(BT)	2001-12

平成13年（2001年）新患のまとめ
（2002年3月5日現在）

日本人			在日外国人		
性	人数	平均年齢	性	人数	平均年齢
男	3	47.3 (31-66)	男	5	28.8 (20-32)
女	2	84.0 (75-93)	女	2	34.5 (22-47)
計	5	62.0 (31-93)	計	6	30.4 (20-47)

MB : 4 PB : 1

MB : 3 PB : 3

沖縄県出身者 : 3人 47.3 (31-66)

ブラジル人 : 3人 33.3 (22-47)

らい菌の型別と地理的歴史的伝播および感染経路解析への応用

分担研究者 松岡正典 国立感染症研究所ハンセン病研究センター 室長

研究要旨

ハンセン病の感染経路解析の手段となるらい菌の型別法の開発とその疫学解析への応用を目指した。らい菌の *rpoT* 遺伝子中の 6 塩基配列の繰り返し数を 3 個有するらい菌と 4 個のらい菌の中南米における地理的分布を調べたところ、パラグアイ、ペルーからの株は全て 3 型であったが、メキシコからのらい菌は検査可能であった 2 株とも 4 型であり、過去のモンゴロイドの移動との関連性が推測された。インドネシアの流行地域から得たらい菌の TTC 繰り返しによる型別とその分布を検討したところ同一家族以内から異なる型のらい菌が検出され、家族内接触感染以外の感染経路の存在が示唆された。

A. 研究目的

新たなハンセン病感染を阻止する為の基礎となる感染経路解明に用いる個々の感染例のらい菌を分別可能な型別法の開発を行い、ハンセン病の感染経路解明を行うことを目的とする。これまでに明らかになっている *rpoT* 遺伝子多型により分類されるらい菌の地理的分布を明らかにし、過去の人類移動との関連性を明らかにする。分離株をより細分類可能な TTC 繰り返し多型により流行地域とりわけ小集団での分布を明らかにして、感染様式の解析を行う。

B. 研究方法

菌指数検査と同様の方法により、メキシコ合衆国、Guadajara 市周辺のハンセン病患者から 8 検体の結節部位かきとり検体を得て中米におけるらい菌の *rpoT* 遺伝子型を検査した。メス刃先を 70%エタノールに

浸漬して日本に送付した。*rpoT* 遺伝子中の 6 塩基繰り返し配列を含む部位を PCR により増幅し、4% Methaphore agarose により泳動の後、移動度によりその繰り返し配列数を比較した。

らい菌遺伝子中の TTC 塩基配列繰り返し数多型による分布とその感染様式解明への応用の可否を検討するために、TTC 繰り返し配列 (TTC-R) に基づく型別について疫学解析のための有用性を保存株を用いて検討し、更にインドネシア北マルクの人口約 500 人、有病率 4% の流行地域集落から得た住民の鼻粘膜材料に存在するらい菌の TTC-R による遺伝子型別を行い、集落内におけるそれぞれの遺伝子型の分布を調べた。スワブより遠心操作により、らい菌を分離し、定法により template DNA を得た。約 130 塩基の PCR 産物を BigDye Terminator Cycle Sequencing キット (Applied Biosystems)、及び ABI PRISM 310

Genetic Analyzer (Applied Biosystems)により塩基配列を決定した。

検体採取においては研究目的を説明し、同意が得られた場合にのみ材料の提供を受けた。

C. 研究結果

メキシコからは8検体を得た。そのうち2検体よりPCR産物が得られた。*rpoT*遺伝子中の6塩基配列繰り返し数は2検体とも4個であった。

タイ国のLL型患者より分離され、ヌードマウスにより継代されたらい菌株の3、7、11代目の材料のTTC-Rはいずれも13個の繰り返しであり、長期間安定であることが示された。

北マルクの集落より得たらい菌のTTC-R型は9から13の範囲の繰り返し数の異なる株が見出された。同一家族内から得た4例の検体の繰り返し数が9、10、11、13の1家族あるいは2例の同一家族の遺伝子型が9、13のそれぞれ異なる遺伝子型を示す例があった。

D. 考察

過去の人類の移動に伴って世界各地に分布する微生物の遺伝子型が民族によって特徴を示すことがHTLV-1を初めとして知られている。らい菌の*rpoT*遺伝子型はその中に6塩基配列を3コピー有する株と4コピーを有するものに分類できることを明らかにした。その分布を見ると、韓国、日本、中国東部より分離されるらい菌は殆どが4型であり、この特徴ある分布は弥生人を形成した集団の移動と密接に関連したものであると推察された。一方約12,000年

前にモンゴロイドがベーリンジアを経て中南米に拡散し現在に到っていることが知られている。4型がモンゴロイドともにアメリカ大陸に到達したとの想定のもとに中南米に分布するらい菌の*rpoT*型を示すか観察したところ昨年行ったパラグアイ、ペルーの株は全て3型でありその仮定は証明できなかった。本年、メキシコより得たらい菌は検査可能であった2株いずれもが4型であり、南米におけるらい菌の分布とは異なっていた。これらの地域に分布するらい菌の由来が異なることが推察された。今後、メキシコ国内でより広い範囲から得たらい菌の分布を検討するとともに、中米各国での分布について詳しく検討すること異よりその由来を明らかにすることが可能と思われた。

らい菌のTTC繰り返し多型は同一株では8年以上の継代を行っても変化することが無く、またその多型性の範囲が大きいことから、疫学解析に有用と考えられた。

これまでハンセン病の主たる感染様式は家族内の濃厚接触によると説明され、また家族内に患者がある場合の感染率は優位に高いと言われてきた。しかしながら、本研究で得られた同一住居内に居住する住民の鼻粘膜上のらい菌は同一ではなかった結果からこれまでの感染様式とされる家族内感染が主たるものか疑問を提起することとなった。一つの感染源にいくつかの異なる型のらい菌が存在しそれぞれ別の機会に各個人が異なる型のらい菌の感染を受ける可能性、あるいはハンセン病の感染様式は家族内感染主たるものではなく異なる患者から感染を受けることの方が主要な感染であることの可能性が想定された。

結論を得るには、同一患者の異なる部位からのらい菌が全て同一なのかあるいは異なるのかについての検討、同一家庭内に生活をともにする患者からのらい菌の型別、更に集落内でのらい菌の詳しい分布調査が必要と思われる。

E. 結論

メキシコ合衆国に分布するらい菌は日本、韓国と同様に4型が多いことが明らかとなった。ハンセン病流地域住民の鼻粘膜上に存在するらい菌のTTC繰り返し配列は広い多型性を示した。同一家族でも異なる遺伝子型のらい菌を有することが明らかとなった。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

1. 論文発表

Williams D. L., Pittman T. K., Gillis T. P., Matsuoka M. and Kashiwabara Y.: Simultaneous detection of *Mycobacterium leprae* and its susceptibility to Dapsone using DNA heteroduplex analysis. J. Clin. Microbiol Vol. 39 2083-2088 2001

Ohara N., Matsuoka M., Nomaguchi H., Nito M. and Yamada T.: Protective responses against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice induced by recombinant Bacillus Calmette-Guérin Over-producing three protective antigen candidates. Vaccine

Vol. 19 1906-1910 2001

Nakamura M. and Matsuoka M.: Limited ATP generation in cells of -53 strain in enriched Kirhiner liquid medium containing adenosine. Int. J. Lepr. Vol. 69 13-20 2001

Maeda S., Matsuoka M., Nakata N., Kai M., Maeda Y., Hashimoto K., Kobayashi K. and Kashiwabara Y.: Multidrug resistant *Mycobacterium leprae* from patients with leprosy. Antimicrobial Agents and Chemotherapy Vol. 45 3635-3639 2001

2. 学会発表

Matsuoka M., Kashiwabara K., Nakata N., Bormate A. B., Wiens C. and Legua P.: Genomic diversity of *Mycobacterium leprae* and geographic distribution. 36th US-Japan Tuberculosis-Leprosy research conference. New Orleans, July, 2001

Fukurtomi Y., Kimura H., Toratani S. and Matsuoka M.: Involvement of c-AMP in IL-10 production by Macrophages stimulated with *M. leprae*. 36th US-Japan Tuberculosis-Leprosy research conference. New Orleans, July, 2001

Namisato M., Matsuoka M., Kashiwabara Y., and Ogawa H.: Relapse of Leprosy Caused by drug-resistant Bacilli. The 6th Asian Dermatological Congress Bangkok, Thailand, 11-13, November, 2001

松岡正典、柏原嘉子、並里まさ子：多剤耐性らい菌の分離。第74回日本ハンセン病学会総会、米子、2001年5月

山崎利雄、松岡正典：生物発光によるらい菌の薬剤感受性試験法の検討。第74回日本ハンセン病学会総会、米子、2001年5月

福富康夫、木村博昭、虎谷聡、松岡正典：らい菌貧食マクロファージにおける細胞内cAMP濃度上昇とIL-10誘導。第74回日本ハンセン病学会総会、米子、2001年5月

中村昌弘、松岡正典、天児和暢、高出明美、吉田真一：らい菌のATP生成に及ぼすL-アラニン、グリシンおよびリジンの効果。第54回日本細菌学会九州支部総会、北九州市 2001年9月

ハンセン病に対する疾患感受性の個体差における免疫遺伝学的研究

（分担）研究者 大山秀樹 埼玉医科大学医学部免疫学講座

研究要旨：*IL-12RB1* および *IL-12RB2* 遺伝子の多型性が、IL-12 に対する T 細胞の IFN- γ 産生性に影響を与えるとの作業仮説から、1) IFN- γ 産生性およびハンセン病病型によって分類した各群における *IL-12RB1* 遺伝子上の SNPs の頻度調査、2) *IL-12RB2* 遺伝子多型が IFN- γ 産生性に与える影響を調べた。その結果、1) 現在までに報告のある *IL-12RB1* 遺伝子上の SNPs は、ハンセン病の疾患感受性を規定するものではないこと、2) *IL-12RB2* 遺伝子上の SNPs は *IL-12RB1* 遺伝子のそれより、その頻度は少なく、IL-12 に対する T 細胞の IFN- γ 産生性に関与しないことが示唆された。

A. 研究目的

ハンセン病患者の *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*) に対する防御において、抗原提示細胞 (APC) が産生する IL-12 は、ハンセン病患者の *M. leprae* に対する細胞性免疫様態を説明づける鍵となる。前年度までの本課題において我々は、IL-12 に対する T 細胞の IFN- γ 産生性の個体差がハンセン病に対する疾患感受性に関与するとの結果を得た。さらに、その T 細胞応答性の違いに、IL-12R 遺伝子の多型性 (SNPs) がその産生性の違いを規定する可能性があることを見つけるに至った。*IL-12RB1* 遺伝子上には、その他多数の SNPs の存在が報告されているが、どの SNPs が IFN- γ 産生性に影響しているかは明らかでない。

一方 IL-12R β 2 分子は、その細胞質内領域にチロシンリン酸化を受ける部分を有するため、細胞内シグナル伝達に直接関わる可能性が高い。

以上のことから本年度は、1) IFN- γ 産生性およびハンセン病病型によって分類した各群における *IL-12RB1* 遺伝子上の SNPs の頻度調査、2) *IL-12RB2* 遺伝子多型が IFN- γ 産生性に与える影響を調べる計画を立てた。

B. 研究方法

1. 被験者：LL 型ハンセン病患者であったドナーを 10 名、TT 型ハンセン病患者であ

ったドナーを 8 名、また健常者 7 名を被験者とした。なお、ドナーの臨床的分類は、Ridley & Jopling の分類に合わせ、らい反応および全身の後遺症の程度から判定した。なお、7 名の健常者は、IL-12 存在下の活性化末梢血 T 細胞からの IFN- γ 産生において、高産生性被験者 4 名、低産生性被験者 3 名に分類される。

2. ゲノム DNA および cDNA の調整：全ゲノム DNA は、上述の各被験者から調整した末梢血単核球より、全ゲノム DNA を QIAamp[®] DNA Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) を用いて抽出・精製された。また全 mRNA は、末梢血単核球から StemSep[®] T 細胞濃縮システム (StemCell Technologies 社製) を用いて得られた T 細胞濃縮画分 (2.0×10^5 cells/well) をヒトリコンビナント IL-12 (R&D 社製; 1.0 ng/ml) 存在下で PHA (SIGMA 社製; 1.0 μ g/ml) による刺激後 72 時間の細胞画分を TRIZOL LS[®] を用いて処理することによって回収された。

3. *IL-12RB1* 遺伝子上に存在する SNPs の出現頻度の同定：*IL-12RB1* 遺伝子上に存在する SNPs は、各被験者から調整した全ゲノム DNA を試料とした PCR-RFLP 法を用いることによって検出された。すなわち、過去に報告のある 1) A913T (K305X), 2) A641G (Q214R) (Wu CY *et al*, *J. Immunol.* 1997), 3) C94T (Q32X), 4)

C1126T (Q376X) (Altare F *et al*, *Science* 1998), 5) A637T (R213W) (Sakai T *et al*, *Blood* 2001) の 5 種類, および昨年度の本課題において報告した 6) G13T (V5L), 7) G1043C (S348T), 8) G1717C (G573A) の 3 種類, 合計 8 種類の SNPs が存在する領域を PCR 法を用いて増幅し, 得られた PCR 産物を野生型 allele においてのみ消化される制限酵素を用いて消化した。なお, SNPs 検出に適当な制限酵素認識部位が PCR 産物に存在しない場合は, 野生型 allele においてのみ制限酵素によって消化されるような領域を強制的に含ませた mismatches・プライマーを設計し, 実験に供した。

4. *IL-12RB2* 遺伝子上に存在する SNPs

の検索: *IL-12* 存在下における活性化 T 細胞から得た cDNA を試料として, 健常被験者 (IFN- γ 産生における高産生性被験者および低産生性被験者を含む) における *IL-12RB2* の塩基配列をダイレクト・シーケンシング法を用いることによって決定した。すなわち, 表 1 に示したプライマーを鋳型とした PCR を行なうことによって *IL-12RB2* 遺伝子の exon2-6, exon5-9, exon8-12, exon10-14, exon14-16 および exon15 より下流の領域について各エクソン部の cDNA を増幅した後, Chain-termination 反応を行なった PCR 産物を ABI PRISM 377 DNA Sequencer (Perkin Elmer 社製) を用いて, 同塩基配列を解析した。得られた塩基配列の解析結果を GenBank, EMBL, DDBJ, および PDB の遺伝子データベースに照合することによって, *IL-12RB2* との相同性を調べた。

(倫理面への配慮)

本研究課題は, 岡山大学大学院医歯学総合研究科倫理委員会において, 倫理的側面から実施内容の検討がなされ, 実施許可を受けている。さらに, 研究の実施にあたっては, 本研究課題の目的を提示した上で, 各ドナーに対して遺伝子および細胞を採取することによって考えら得る全ての利益, 不利益を十分に説明した。それら説明によって十分にインフォームド・コンセントが得られたドナーからのみ, 試料の提供を受

けた。

C. 研究結果

1. *IL-12RB1* 遺伝子上に存在する SNPs の出現頻度の同定: *IL-12RB1* 遺伝子において,

1) A913T (K305X), 2) A641G (Q214R), 3) C94T (Q32X), 4) C1126T (Q376X), 5) A637T (R213W), 6) G13T (V5L), 7) G1043C (S348T), および 8) G1717C (G573A) の各 SNPs を PCR-RFLP 法によって検出し, 各病型群間における出現頻度を比較した。その結果, 以下のことが分かった。

- 1) 被験者の多くは, A705G (Q214R) の SNP を heterozygous で有した (T 型患者; 6/8 名, L 型患者; 8/10 名, 健常者; 6/7 名)。
- 2) 本研究課題において調べた 8 種類の SNPs に関して, 各病型群間における出現頻度に有意な差はなかった。
- 3) C1126T (Q376X) の SNP 検出過程において発見された exon 10 の上流のイントロン部 (exon 10 の開始点から 121-125 bp 上流) に存在する変異は患者群でのみ検出され, 健常者群では検出されなかった (T 型患者; 2/8 名, L 型患者; 3/10 名, 健常者; 0/7 名)。

2. *IL-12RB2* 遺伝子上に存在する SNPs

の検索: *IL-12* 存在下における活性化 T 細胞から得た cDNA を試料として, 健常者 8 名 (*IL-12* 刺激に対する T 細胞の IFN- γ 低産生性 3 名, 高産生性 4 名, その中間型 1 名) における *IL-12RB2* の塩基配列をダイレクト・シーケンシング法を用いることによって決定した。その結果, 2 種類の silent SNPs と 3 種類の coding SNPs を検出した。

2 種類の silent SNPs は被験者の *IL-12* 刺激に対する T 細胞の IFN- γ 産生性に関わらず高頻度に検出することができた (G2569A; 8 名中 5 名, A2977C; 8 名中 6 名)。また, 3 種類の coding SNPs を 2 名の被験者から検出した { T1395G (Val252Gly), T1174G (Cys178Trp), G1380A (Arg247Lys) }。しかし, その coding SNPs を有する被験者において, *IL-12* 刺激に対する T 細胞の IFN- γ 産生性の特徴を観察するに至らなかった。

D. 考察

今年度の本研究課題において、*IL-12RB1* 遺伝子上にその存在が報告されている8種類のSNPsを調べた結果、ハンセン病に対する疾患感受性およびIL-12刺激に対するT細胞のIFN- γ 産生性を規定するSNPsを特定できなかった。しかし、C1126T (Q376X)のSNP検出過程において発見されたexon 10の上流のイントロン部(exon 10の開始点から121-125 bp上流)に存在するSNPは患者群でのみ検出された。このSNPは、ハンセン病に対する疾患感受性マーカーとなり得るものかもしれない。イントロン部分に存在するSNPはmRNAの発現量に影響を与えることが知られていることから、*IL-12RB1*分子の発現量に影響するものかも知れない。また、このイントロン部の変異が他のエクソン部の変異と連鎖不平衡の関係にあることも考えられるが、その詳細は不明である。

IL-12RB2 遺伝子の多型性を、IL-12刺激に対するT細胞のIFN- γ 産生性の個体間差との関連性に着目して調べた。その結果、2種類のsilent SNPsと3種類のcoding SNPsを検出したが、IL-12刺激に対するT細胞のIFN- γ 産生性に与える影響を観察するに至らなかった。Kim Jらは、ハンセン病患者の*M. leprae*刺激に対する*IL-12R*の発現・機能を調べた結果、L型患者の末梢血単核球では*IL-12RB2* 遺伝子の発現が少なく、STAT4を介する細胞内刺激伝達がおこらないためIL-12刺激に対するIFN- γ が産生されないことを報告している(Kim J *et al.*, *J Immunol.* 2001)。これらのことから、ハンセン病患者のT細胞のIL-12刺激に対するIFN- γ 産生性の違いには、*IL-12RB2* 遺伝子の転写レベルでの個体間差が関与しているのではないかと考えられ、次年度は、*IL-12RB2* 遺伝子のプロモーター領域の多型性について調べる予定である。

E. 結論

IL-12RB1 および *IL-12RB2* 遺伝子の多型性がハンセン病の病型およびIL-12刺激に

対するT細胞のIFN- γ 産生性の違いに与える影響を調べた。その結果、1) 現在までに報告のある*IL-12RB1* 遺伝子上のSNPsは、ハンセン病の疾患感受性を規定するものではないこと、2) *IL-12RB2* 遺伝子上のSNPsは*IL-12RB1* 遺伝子のそれより、その頻度は少なく、IL-12に対するT細胞のIFN- γ 産生性に関与しないことが示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) **Ohyama H**, Nishimura F, Meguro M, Takashiba S, Murayama Y, Matsushita S.: Counter-antigen presentation: fibroblasts produce cytokines by signaling through HLA class II molecules without inducing T cell proliferation. *Cytokine*, in press, 2002.
- 2) **Ohyama H**, Matsushita S, Nishimura F, Kato N, Hatano K, Takashiba S, Murayama Y.: T Cell Responses to Major Membrane Protein II (MMP II) of *Mycobacterium leprae* Are Restricted by HLA-DR Molecules in Patients with Leprosy. *Vaccine*, 20(3-4), 475-482, 2001.
- 3) Takahashi K, **Ohyama H**, Kitanaka M, Sawa T, Mineshima J, Nishimura F, Arai H, Takashiba S, Murayama Y.: Heterogeneity of host immunological risk factors in patients with aggressive periodontitis. *Journal of Periodontology*, 72(4), 425-437, 2001.
- 4) **大山秀樹**, 岡本慎治, 西村英紀, 新井英雄, 高柴正悟, 村山洋二: 歯周病原性細菌に対する血清IgG抗体を測定することによって集団検診で若年性歯周炎患者を検出する方法に関する研究. *岡山歯学会誌*, 20(2), 181-191, 2001.
- 5) **大山秀樹**, 本行 博, 清水尚子, 清水良和, 永井 淳, 野村慶雄, 西村英紀, 新井英雄, 高柴正悟, 村山洋二: ハンセン病患者の歯周病の臨床症状と歯周病関連細菌に対する体液性免疫応答に関する疫学的研究. *岡山歯学会誌*, 20(2), 193-200, 2001.

2. 学会発表

- 1) Takeuchi K, **Ohyama H**, Meguro M *et al.* A Study

on T cell Epitopes in the 53-kDa Outer Membrane Protein from *P. gingivalis*. 80th International Association for Dental Research, J. Dent. Res., 81, (Special Issue), *in press*, 2002.

2) Soga Y, Nishimura F, **Ohyama H**, *et al.* Tumor necrosis factor-alpha gene -1,031/-863, -857 single nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. 80th International Association for Dental Research, J. Dent. Res., 81, (Special Issue), *in press*, 2002.

3) **Ohyama H**, Ohira T, Takeuchi K *et al.* IL-12-induced IFN- γ productivity in T lymphocytes from humans with leprosy. 36th US-Japan Cooperative Medical Science Program Tuberculosis-Leprosy Research Conference, 36th US-Japan Conference on Tuberculosis/Leprosy, 95-99, 2001.

4) 竹内加珠, **大山秀樹**, 目黒道生ら *P. gingivalis* 外膜蛋白における T 細胞エピトープの解析. 第 115 回日本歯科保存学会秋季学会, 日本歯科保存学雑誌 44 秋季特別号 54, 2001.

5) **大山秀樹**, 竹内加珠, 目黒道生ら ハンセン病患者 T 細胞における IL-12 レセプター遺伝子多型が IL-12 応答性に与える影響. 第 31 回日本免疫学会, 日本免疫学会総会・学術集会記録 31, 40, 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし