

断断片に加え大きさの異なる断片が多く検体に検出され、また検体間でウイルスDNA量にかなりの差が見られた。同様に BanI と MspI パターンを較べる事により、181例(62%)に性器型 HPV を同定出来た。これらの SCC には5コピー以上の全長ウイルス遺伝子が存在していると考えられた。一方、三種の制限酵素切断パターンが何れの HPV と一致しないものが50例(17%)に認められた。いずれも G3 グループのプロープに強く反応する事から、このグループの何れかの HPV DNA が再構成されたものと思われた。しかし、残りの63例(21%)には皮膚型、性器型何れの HPV も検出されず、これらの SCC には一細胞当たり1コピー以上の HPV DNA は存在していない事が明らかとなった。

図2に SCC に同定された HPV 型を先に明らかにした CIN の成績と共に示した(■, □ は SCC, ○, ◎, ● は各々 CIN I, II, III, X's は未同定 HPV, Neg は HPV 陰性である)。G1a-G1f グループは一例の SCC にも検出されなかった。また、G2a-G2d グループは僅か8例(2.7%)に認められたに過ぎなかった。これに対し、G3 グループは173例(58.8%)に検出され、HPV 16 が多数を占め、HPV 58, 52, 31 が続いていた。この事から、SCC の大半は G3 グループに起因すると考えられた。また此の傾向は CIN III に酷似していた。最後に、HPV と病期(stage)及び年齢(age)の関連を検討した(図3; G3 グループ、黒色枠; G2 グループ、灰色枠; 未同定、薄灰色枠; 陰性、白色枠)。しかし、HPV の有無、HPV 型との明確な関連は認められなかった。

#### D. 考察

本研究結果は「HPV16 と18 が子宮頸癌の高度危険型である」とする長い間認知されてきた“事実”と相反するものである。しかし、この“事実”の根拠とされる初期に行なわれたサザンブロットハイブリダイゼーション法の成績は限られた HPV 型を対象としていて信頼出来ないと考える。また、その後、PCR 法による多数の報告があるが、HPV 遺伝子の数

百塩基対の検出が病因学的に充分とは思えない。PCR 法では正常頸部にも種々の HPV 型が検出され、多様な HPV が遍在している事は明らかである。従って、HPV 感染から発癌に至る長い期間を考慮すれば、PCR 法で癌組織に検出された HPV を即く癌の起因子とするのは危険で、癌形成後の HPV 感染を考慮しなければならないのではないのか。ウイルスDNAが癌組織内に長期に渡って存在していたより確かな情報として、ここで明らかにした様な、ウイルス遺伝子の長さ及びコピー数が必要ではないだろうか。

性器型 HPV が同定された62%の SCC にはウイルスの全長遺伝子が存在すると考えられるが、その存在様式(遊離しているか、細胞の染色体に組み込まれているか)は不明である。しかし、多数認められた異常な長さのウイルス DNA 断片は染色体同様にウイルス遺伝子が再構築されたものであろう。その極端な例が17%の SCC に検出された未同定 HPV で、これらはグループ G3 の HPV と思われるが、その同定には各々のウイルスDNAをクローニングして塩基配列を調べなければならないだろう。上述した79%の SCC については CIN III との連続性からも HPV の関与は明らかにされたと考える。表1に HPV 16 と他の性器型の E6 と E7 ORF のアミノ酸配列の類似性を示した。各 HPV 型の CIN III と SCC での検出頻度はこの類似性に良く相関している。

一方、HPV 陰性の21%の SCC については HPV の関与は不明である。これらの SCC も PCR 法を用いれば HPV 陽性かもしれない。だが PCR 法によってのみ検出される HPV は0.05 コピー以下であり、その病因学的意味づけはむずかしい。むしろ、HPV 陽性例でも検体によりウイルスコピー数が著しく異なる事から(図1)、SCC では HPV DNA は不可欠ではないと思われる。更に、ほとんどの CIN III に10コピー以上の HPV が存在する事から、SCC への進行過程でウイルスDNAが消失するのではないだろうか(図2)。また、HPV 陰性 SCC は病期、年齢分布と無関係な事から(図3)、その消失は癌形成過程および形成後のいかな

る時点でもある頻度で起きると考えられる。

言うまでもなく、我々が検索した SCC 症例は少なく、また一病院施設での成績である。HPV DNA 検出法の癌検診への利用、また HPV ワクチンによる頸癌撲滅の動きがある中で、日本更には世界中の SCC の病因 HPV 型を明らかにする事が重要と考える。

## E. 結 論

子宮頸部扁平上皮癌は性器型 HPV により引き起こされる CIN III を前駆病変とする。しかし、ウイルス遺伝子は必ずしも癌に継続して存在するものではない。

子宮頸部扁平上皮癌発生への関与により 86 種の HPV 遺伝子型は以下のように分類されよう。

1. 関与しない HPV: 38 種の皮膚型及び G1a から G1f グループの 24 HPV 型。
2. 稀に関与する HPV: G2a から G2d グループの 17 HPV 型。
3. 関与する HPV: G3 グループの 7 HPV 型。

## F. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Ashida, M., Ueda, M., Kunisada, M., Ichihashi, M., Terai, M., Sata, T., and Matsukura T. Protean manifestations of human papillomavirus type 60 infection on the extremities. *British Journal of Dermatology* 146: 385-890, 2002.



表 1 性器型HPVの類似性

Genital group	HPV type	[GC%]	Genome similarity <sup>a</sup>	Similarity with HPV 16 <sup>b</sup>	
				E6 ORF	E7 ORF
G1a	61	[46.3]	100	38	42
	62	NT	NT	36	NT
	72	[45.7]	79	36	37
	81	[44.8]	73	34	43
	83	[45.9]	70	36	43
	84	[46.4]	70	37	43
	86	[45.9]	69	35	41
	87	[45.2]	70	35	40
	89	[46.1]	71	36	40
G1b	71	[44.4]	100	30	47
	90	[40.2]	72	30	47
G1c	7	[39.5]	100	33	46
	40	[43.8]	83	33	41
	43	[40.3]	70	38	41
	79	NT	NT	NT	NT
	91	[40.2]	67	34	42
G1d	54	[41.9]	NT	38	44
G1e	6	[40.5]	100	35	57
	11	[41.0]	83	33	55
	13	[39.4]	75	34	47
	44	[41.2]	74	36	44
	74	NT	NT	34	47
G1f	32	[41.0]	100	39	47
	42	[39.5]	79	39	45
G2a	18	[40.4]	100	53	42
	39	[40.2]	70	55	41
	45	[39.6]	80	53	45
	59	[38.6]	71	49	45
	68	NT	NT	53	39
	70	[40.3]	71	54	42
	85	[37.7]	72	50	45
G2b	30	[40.4]	100	48	50
	53	[40.1]	82	47	46
	56	[37.9]	75	52	39
G2c	66	[38.4]	75	48	39
	26	[38.6]	100	54	34
	51	[39.1]	72	57	44
	69	[38.8]	82	53	37
G2d	82	[40.2]	71	56	39
	34	[38.2]	100	59	45
	73	[36.2]	84	60	45
G3	16	[36.5]	100	100	100
	31	[37.1]	69	64	73
	33	[36.6]	64	62	61
	35	[36.9]	73	70	76
	52	[38.7]	64	60	60
	58	[37.9]	66	62	60
67	[38.4]	64	60	63	

<sup>a</sup> % similarity of whole nucleotide sequences between the first numerical type and the other type in a same group.

<sup>b</sup> % similarity of amino acid sequences of the E6 and the E7 ORF those of HPV 16.

NT means not tested.

## 6. 成人 T 細胞白血病発症予防法の開発

分担研究者 牧野正彦 国立感染症研究所病原微生物部長

**研究要旨** 成人 T 細胞白血病 (ATL) は、治療法が確立されていない CD4 陽性 T 細胞のがんである。そのため HTLV-I 感染無症候性キャリア (AC) からの ATL 発症を予防する方策の確立をめざし、HTLV-I ウイルス保有者の CD8 陽性 T 細胞の性状および抗原提示細胞として有能な末梢単球由来樹状細胞 (DC) の性状を解析した。AC 患者末梢 CD4 陽性 T 及び CD8 陽性 T 細胞はともに、HTLV-I 抗原パルス DC の刺激を受けて大量の IFN- $\gamma$  を産生した。しかし IL-4 および IL-10 の産生は認めず、タイプ 1 T 細胞に分化活性化された。さらに、これら T 細胞は、外来抗原非パルス DC の刺激を受けても大量の IFN- $\gamma$  を産生し、その程度は HTLV-I 非感染正常健常者と比して有意に高かった。また、AC 患者由来 DC を CD40 リガンドで刺激すると bio-active な IL-12 p70 を産生した。そこで、AC 患者の DC 細胞表面を解析すると、正常健常者 DC に比し CD1a 抗原の発現が増強していた。HTLV-I 抗原パルスおよび非パルス DC を用いて CD8 陽性 T 細胞を刺激すると細胞内にパーフォリンを産生し、キラー T 細胞に分化することが判明した。従って AC 患者末梢 CD8 陽性 T 細胞は樹状細胞刺激をうけてキラー T 細胞に容易に分化し、ATL 発症予防に有用な手段となりうると想定された。

### A. 研究目的

成人 T 細胞白血病 (ATL) に対する免疫療法および予防法の開発を目的として、これまで樹状細胞 (DC) に着目してきた。しかし、ATL 患者においては、DC は機能低下を示し、外来抗原の取り込み能および Allogeneic T 細胞の活性化能が低下しており、樹状細胞の機能低下が ATL 発症に密接に関与している可能性を明らかにした。従って、ATL の発症を予防するためには、樹状細胞の機能を保持しメモリータイプ CD8 陽性細胞を機能的に保つ必要性が高い。そこで、HTLV-I キャリア末梢単球由来樹状細胞の抗原提示能および T 細胞の抗原刺激応答能を検索し予防法開発への糸口をつかむことを目的とした。

### B. 研究方法

正常健常者末梢リンパ球の供与を受けリンパ球を分離した後、プラスチック付着性単球を得て、recombinant (r)GM-CSF と rIL-4 を用い DC を分化誘導した。DC の抗原提示能は、自己の T 細胞の活性化能で検索した。各 T 細胞サブセットは、magnetic beads 付着モノクロー

ナル抗体を用いて negative selection 法で精製した。HTLV-I 抗原は HTLV-I 持続感染細胞 MT-2 を sonicate して、その細胞上清を回収して得た。DC の細胞表面の解析および細胞内パーフォリン産生は、FACSscalibur を用いて行なった。

(倫理面への配慮)

国立感染症研究所倫理委員会の審査を受け、以下の通り行った。血液ドナーのプライバシーを完全に守るため、研究結果発表に際しては個人が特定されないよう配慮し、研究者はドナーのいかなる個人情報も漏出しないよう細心の注意を払った。また、使用目的と使用方法および医学上の貢献予測を十分に説明し理解 (インフォームド Consent) を得た。さらに、結果について守秘義務に基づいて知る権利と知りたくない権利を守った。

### C. 研究結果

AC 患者末梢 CD4 陽性および CD8 陽性 T 細胞を HTLV-I 抗原パルス DC を用いて 4 日間刺激すると、HTLV-I 抗原量依存性に大量の IFN- $\gamma$  を産生した。また、外来性ウイルス抗原非

パルス樹状細胞で T 細胞を刺激しても IFN- $\gamma$  の産生が観察された。正常健常者と AC 患者を比較すると、DC へのウイルス抗原のパルスの有無にかかわらず AC 患者において有意に高い IFN- $\gamma$  が産生された。このことは、AC 患者においては、T 細胞はウイルス抗原によって感作されているばかりか、DC も何らかの影響をうけていることを示唆するものと考えられた。そこで、AC および正常健常者 DC を可溶性 CD40 リガンドで刺激したところ AC 患者で有意に高い IL-12 p70 (bioactive form) が産生された。また、両者の DC 表面抗原を解析すると、AC 患者では CD1a 抗原の発現が増強し、成熟化過程が健常者より進行していることが明らかとなった。また、AC 患者 CD8 陽性 T 細胞を IL-2 存在下でウイルス抗原非パルス DC で 7 日間刺激したところ、細胞内にパーフォリンを産生し、外来性ウイルス抗原非存在下でキラー T 細胞に分化することが可能であった。

#### D. 考 察

HTLV-I は、乳幼児期に感染し、感染者の多くはウイルスキャリアーとして無症候性に経過する。ATL の発症にはウイルス感染から 40 ~ 60 年の長期を要するのが一般的である。この間、宿主は CD8 陽性 T 細胞を作動させる。ウイルスの増殖に伴い CD8 陽性 T 細胞を活性化させることで、ATL 細胞の腫瘍性増強を抑制すると想定されている。従って ATL の発症を予防するためには、CD8 陽性 T 細胞のキラー T 細胞への分化が不可欠である。CD8 陽性 T 細胞の HTLV-I ウイルス特異的活性化には、抗原提示細胞が不可欠であるが、CD8 陽性 T 細胞を効率よく活性化する抗原提示細胞については現在まで明らかにされていない。本研究では、末梢単球由来樹状細胞に焦点をあてて、CD8 陽性 T 細胞の活性化機構について検討を加えた。AC 患者 CD8 陽性 T 細胞は、正常健常者に比し IL-2 に対する反応性が増大していたが、DC もまた *in vivo* において HTLV-I 抗原の影響を強く受けていて、いわゆる感作状態にあると想定されていた。AC 患者 DC が HTLV-I によりどのような影響をうけているか、

現在のところ不明であるが、我々はこれまでに一部の HAM 患者 DC では HTLV-Igag 抗原が細胞表面に発現していて、非常に強い T 細胞の誘導をしていることを報告した (Makino, et al., J. Virol., 1999) が、同様の現象が AC 患者において生じている可能性が高いと想定された。AC 患者 DC 細胞表面においては HAM 患者 DC のそれと異なり HTLV-Igag 抗原の発現は陰性であったが、今後種々の抗原と DC の関係について検討する必要が考察された。

#### E. 結 論

HTLV-1 キャリアに末梢 CD4 陽性及び CD8 陽性 T 細胞に自己の樹状細胞刺激を受けてタイプ 1 T 細胞に分化した。ATL 発症予防法を構築する上で重要な知見が得られた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kawamura M, Naito T, Ueno M, Akagi T, Hiraiishi K, Takai I, Makino M, Serizawa T, Sugimura K, Akashi M, Baba M: Induction of mucosal immunity following intravaginal administration of inactivated HIV-1- capturing nanospheres in mice. J Med Microbiol 66: 291-298, 2002.
- 2) Maeda Y, Makino M, Crick DC, Mahapatra S, Srisungnam S, Takii T, Kashiwabara Y, Brennan PJ: Novel 33-Kilodalton Lipoprotein from Mycobacterium leprae. Infect Immunity 70: 4106-4111, 2002.
- 3) Shimokubo S, Wakamatsu S, Maeda Y, Baba M, Makino M: Fusion of Mature Dendritic Cells and Human T-Lymphotropic Virus Type-I-Infected T cells: its Efficiency as an Antigen-Presenting Cell. Virology 301: 13-20, 2002.
- 4) Hashimoto K, Maeda Y, Kimura H, Suzuki K, Masuda A, Matsuoka M, Makino M: Mycobacterium leprae Infection in Monocyte-Derived Dendritic Cells and Its Influence on Antigen-Presenting Function. Infect Immunity 70: 5167-5176, 2002.

- 5) Umemura M, Nishimura H, Yajima T, Wajjwalk W, Matsuguchi T, Takahashi M, Nishiyama Y, Makino M, Nagai Y, Yoshikai Y: Overexpression of interleukin-15 prevents the development of murine retrovirus-induced acquired immunodeficiency syndrome. *FASEB* 16: 1755-1763, 2002.
- 6) Nomaguchi H, Mukai T, Takeshita F, Matsuoka M, Maeda Y, Aye TM, Jahan N, Yogi Y, Endo M, Sato Y, Makino M: Effect of hsp65 DNA vaccination carrying immunostimulatory DNA sequences (CpG motifs) against *Mycobacterium leprae* multiplication in mice. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 73: 182-190, 2002.
- 7) 牧野正彦. ハンセン病—Hansen's Disease, Leprosy. 小早川隆敏編, 新版・感染症マニュアル, 176-179, 2002.
- 8) 牧野正彦. らい菌と樹状細胞の相互作用. 臨床免疫 38(5), in press, 2003.

## 2. 学会発表

### 国際学会

- 1) Makino, M., and Y. Maeda. Dendritic cell-mediated production of IL-12 and IFN-g by *Mycobacterium leprae*-derived cell membrane. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 37th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Kyoto, August 21-23, 2002.
- 2) Maeda, Y., Y. Kashiwabara, K. Suzuki, D. C. Crick, P. J. Brennan, and M. Makino. Characterization of *Mycobacterium leprae* 33 kD lipoprotein and its immunological significance. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 37th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Kyoto, August 21-23, 2002.
- 3) Nakata, N., K. A. Hashim, M. Kai, K. Suzuki, M. Matsuoka, S. Maeda, Y. Kashiwabara, and M. Makino. Construction and analyses of a shuttle cosmid library of *Mycobacterium leprae* (Thai 53). US-Japan Cooperative

Medical Science Program. 37th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Kyoto, August 21-23, 2002.

- 4) Makino M. Monocyte-derived dendritic cell-mediated antigenicity of *M. leprae* subcellular fractions. Pre workshop, 16th International Leprosy Congress. Salvador, Bahia, Brasil, 4-9 August, 2002.
- 5) Maeda Y., M. Gidoh, N. Ishii, and M. Makino. Dendritic cell-mediated production of IL-12 and IFN-g by *Mycobacterium leprae*-derived cell membrane. 16th International Leprosy Congress. Salvador, Bahia, Brasil, 4-9 August, 2002.
- 6) Maeda Y., M. Makino, D. C. Crick, Y. Kashiwabara, and P. J. Brennan. A novel 33 KD Lipoprotein Antigen from *Mycobacterium leprae*. 16th International Leprosy Congress. Salvador, Bahia, Brasil, 4-9 August, 2002.

### 国内学会

- 1) 前田百美, 柏原嘉子, 牧野正彦. らい菌のリポ蛋白をコードする遺伝子の発現とその機能的役割. 第75回日本細菌学会総会 2002年4月 横浜
- 2) 牧野正彦, 前田百美, 松岡正典. らい菌と正常健常者末梢単球由来樹状細胞の相互作用. 第75回日本細菌学会総会 2002年4月 横浜
- 3) 前田百美, 鈴木幸一, 川津邦雄, 牧野正彦. らい菌のリポ蛋白の発現とその生理的役割. 第75回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002年5月 三島
- 4) 鈴木幸一, 武下文彦, 中田登, 川津邦雄, 松岡正典, 石井則久, 牧野正彦. ファゴゾーム・ライソゾーム融合阻止に関わる因子 TACO の宿主細胞内らい菌潜伏における役割. 第75回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002年5月 三島
- 5) 牧野正彦, 前田百美, 儀同政一. らい菌菌膜の細胞性免疫誘導能の検討. 第75回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002年5月 三島

- 6) 武下文彦, 向井 徹, 牧野正彦. らい菌 Fibronectin Attachment Protein の免疫原生およびその宿主細胞侵入抑制効果. 第 75 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002 年 5 月 三島
- 7) 向井 徹, 武下文彦, 牧野正彦. 経鼻腔粘膜ワクチンの開発. 第 75 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002 年 5 月 三島
- 8) 鈴木幸一, 前田百美, 中田 登, 松岡正典, 牧野正彦. DNA マイクロアレイを用いたらい菌感染細胞の遺伝子発見プロファイリング. 第 75 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002 年 5 月 三島
- 9) 中田 登, Khairul A. Hashim, 甲斐雅規, 鈴木幸一, 柏原嘉子, 前田伸司, 牧野正彦. 大腸菌—抗酸菌シャトルコスミドを用いたらい菌ゲノム DNA バンクの作製と遺伝子解析. 第 75 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002 年 5 月 三島
- 10) 甲斐雅規, 中田 登, Patrick J. Brennan, 牧野正彦. らい菌ゲノム上に存在する 2 成分制御系 (ML2439-ML2440) の発現と機能解析. 第 75 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2002 年 5 月 三島



## 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Katano H, Sato Y, Sata T	Expression of p53 and human herpesvirus 8 (HHV-8)-encoded latency-associated nuclear antigen (LANA) with inhibition of apoptosis in HHV-8-associated malignancies.	Cancer	92	3076-3084	2001
Dilinur P, Katano H, Wang Z, Kudo M, Osakabe Y, Sata T, Ebihara Y	Classic Kaposi's sarcoma and human herpesvirus 8 infection in Xinjiang, China.	Pathol Int	51	845-852	2001
Ayuthaya PI, Katano H, Inagi R, Auwanit W, Sata T, Kurata T, Yamanishi K	The seroprevalence of human herpesvirus 8 infection in the thai population.	Southeast Asian J Trop Med Public Health	33	297-305	2002
Hoshikawa Y, Satoh Y, Murakami M, Maeta M, Kaibara N, Ito H, Kurata T, Sairenji T	Evidence of lytic infection of Epstein-Barr virus (EBV) in EBV-positive gastric carcinoma.	J Med Virol	66	351-359	2002
Fukuda M, Kurosaki W, Yanagihara K, Kuratsune H, Sairenji T	A mechanism in Epstein-Barr virus oncogenesis: Inhibition of transforming growth factor- $\beta$ 1-mediated induction of MAPK/p21 by LMP1.	Virology	302	310-320	2002
Agawa H, Ikuta K, Minamiyama Y, Inoue M, Sairenji T	Down-Regulation of spontaneous Epstein-Barr virus reactivation in the P3HR-1 cell line by L-Arginine.	Virology	304	114-124	2002
Satoh T, Fukuda M, Sairenji T	Distinct patterns of mitogen-activated protein kinase phosphorylation and Epstein-Barr virus gene expression in Burkitt's lymphoma cell lines versus B lymphoblastoid cell lines.	Virus Genes	25	15-21	2002
Jiang R, Kanamori M, Satoh Y, Fukuda M, Ikuta K, Murakami M, Sairenji T	Contrasting effects of hydroxyurea on cell growth and reduction in Epstein-Barr virus (EBV) genomes in EBV-infected epithelioid cell lines versus Burkitt's lymphoma cell lines.	J Med Virol			(in press)
Kazufumi I, Saiga K, Deguchi M, Sairenji T	Epstein-Barr virus DNA is detected in peripheral blood mononuclear cells of EBV-seronegative infants with infectious mononucleosis-like symptoms.	Virus Genes			(in press)
Ashida M, Ueda M, Kunisada M, Ichihashi M, Terai M, Sata T, Matsukura T	Protean manifestations of human papillomavirus type 60 infection on the extremities.	Brit J Dermatol	146	385-890	2002

Kawamura M, Naito T, Ueno M, Akagi T, Hiraishi K, Takai I, Makino M, Serizawa T, Sugimura K, Akashi M, Baba M	Induction of mucosal immunity following intravaginal administration of inactivated HIV-1-capturing nanospheres in mice.	J Med Microbiology	66	291-298	2002
Maeda Y, Makino M, Crick DC, Mahapatra S, Srisungnam S, Takii T, Kashiwabara Y, Brennan PJ	Novel 33-Kilodalton Lipoprotein from Mycobacterium leprae.	Infect Immunity	70	4106-4111	2002
Shimokubo S, Wakamatsu S, Maeda Y, Baba M, Makino M	Fusion of Mature Dendritic Cells and Human T-Lymphotropic Virus Type-I-Infected T cells: its Efficiency as an Antigen-Presenting Cell.	Virology	301	13-20	2002
Hashimoto K, Maeda Y, Kimura H, Suzuki K, Masuda A, Matsuoka M, Makino M	Mycobacterium leprae Infection in Monocyte-Derived Dendritic Cells and Its Influence on Antigen-Presenting Function.	Infect Immunity	70	5167-5176	2002
Umemura M, Nishimura H, Yajima T, Wajjwalk W, Matsuguchi T, Takahashi M, Nishiyama Y, Makino M, Nagai Y, Yoshikai Y	Overexpression of interleukin-15 Prevents the development of murine retrovirus-induced acquired immunodeficiency syndrome.	FASEB	16	1755-1763	2002
Nomaguchi H, Mukai T, Takeshita F, Matsuoka M, Maeda Y, Aye TM, Jahan N, Yogi Y, Endo M, Sato Y, Makino M	Effect of hsp65 DNA vaccination carrying immunostimulatory DNA sequences (CpG motifs) against Mycobacterium leprae multiplication in mice.	Int J Lepr Other Mycobact Dis	70	182-190	2002
Han I, Xue Y, Harada S, Orstavik S, Skalhegg B, Kieff E	Protein Kinase A associates with HA95 and affects transcriptional co-actovation by Epstein-Barr virus nuclear proteins.	Mol Cell Biol	22	2136-2146	2002