

療は最も困難なものであるか、NQ 系薬剤は有力な 1 薬剤として評価してきた。しかし既治療に NQ のみを追加では菌陰性化はかなり困難であり、NQ と同時に新規に 2 剤以上の併用で開始すること、あるいは開始できる条件があることが重要と考えられた。

E 結論

多剤耐性肺結核症全体の化学療法成績は 20 ヶ月累積菌陰性化率は 68% であり、多くの例に見られるその後の再排菌を考慮すると現行の化学療法では極めて治療困難なことか明かであった。

F 健康危険情報

無し

G 研究発表

1 論文発表

- 1 長山直弘, 馬場基男, 堀彰宏, 田村厚久, 永井英明, 赤川志のふ, 川辺芳子, 町田和子, 倉島篤行, 四元秀毅, 毛利昌史
1980~83 年と 1997~99 年における結核患者および非結核患者の結核既往率 結核 77 503-512, 2002
- 2 倉島篤行 高齢者の抗酸菌感染症の問題占 化学療法の領域 18 217-221, 2002

2 学会発表

- 1 米丸亮, 佐々木結花, 斉藤武文, 倉島篤行, 山岸文雄, 川城丈夫 国立療養所 4 施設における 1999 年結核菌薬剤耐性率の検討 結核 77 317, 2002
- 2 倉島篤行, 永井英明, 赤川志のふ, 川辺芳子, 町田和子, 毛利昌史 RFP, INH を含む多剤耐性結核に対する NQ 系薬剤の治療効果の検討 結核 74 112,

1999

H 知的財産権の出願登録状況

無し

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

(分担) 研究報告書

活動性結核症患者の末梢血単球は IFN- γ に対して低応答性である

分担研究者 土肥義胤 大阪大学医学部保健学科 微生物学 教授

研究要旨

結核患者の身体内を循環する末梢血単球を精製分画し、その性格付けを行った。その結果、活動性結核患者由来の単球に於いても、健康人由来のものに於いても、貪食された結核菌類似の BCG 菌が同様に細胞内増殖することが明らかになった。しかしながら、IFN- γ の存在下では健康人由来単球では増殖阻止が起こるが、患者由来では阻止されず、結核患者の単球は IFN- γ に対して低応答性であることが、明らかとなった。この結果に呼応して、結核患者の単球は IFN- γ により誘導産生される一酸化窒素 NO 量が極端に低かった。しかし、両者には IFN- γ のレセプター量合成には差が見られないことも明らかとなり、両者の差異を決定する理由が他にあることが明らかになった。

A. 研究目的

元来の目的は、「結核症に対する BCG-リコンビナント・ワクチン」を作成することであるが、結核菌の増殖を阻止するためには、結核菌の増殖の場である単球/マクロファージの病態や対応性に関する知見を与えることである。そこで、ヒトの単球の結核菌に対する分子生化学的対応を、結核患者について、詳細に検討することを目的とした。

B. 研究方法

結核菌の類縁の BCG 菌を、末梢血から精製分画した単球に貪食させ、計時的に細胞を破壊して、BCG 生菌数を測定した。BCG 菌を貪食した結核患者及び健康人由来の単球に IFN- γ や IL-10 を作用させ、単球の NO 合成、IFN- γ レセプター合成、iNOS 合成、IL-12 合成を RT-PCR により測定した。

C. 研究結果と考察

結核患者の単球では、殺菌能の中心である NO 産生が明らかに低下している。しかし、iNOS 産生や IL-12 産生が必ずしも、それに平行せず、NO 産生を制御している他の経路、例えば、L-アルギニンを取り込む経路の関与が強く示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fumie Shirai, Makiko Kawaguchi, Etsuko Nishida, Ping Zou, Shigekazu Oharra, and Yoshitane Dohi, Growth of *Pseudomonas aeruginosa* in peripheral blood polymorphonuclear leukocytes of elderly persons. J. Clin. Microbiol. (in press)
2. Shirai F, Kawaguchi M, Yutsudo M, Dohi Y.: Human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes at the

ovulatory period are in an activated state
Mol Cell Endocrinol 2002,196(1-2)
21-8

- 3 白井文恵、川口真紀子、江部知子、土肥義胤 末梢血好中球の活性酸素生産能からみた高齢者の易感染症の原因について、日本看護研究学会、2002, 25(4) 53-59
 - 4 高島真美、白井文恵、土肥義胤 M R S A と黄色ブドウ球菌の衣服繊維への接着性について、2002, 25(3)153
- 2 学会発表
- 1 活動性結核症患者の単球の IFN- γ 低応答性について 日本細菌学雑誌 58
2003

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

(分担) 研究報告書

TB DNA vaccine に関する基礎的研究

分担研究者 菅原 勇 (財) 結核予防会結核研究所 基礎研究部
分子病理学科 科長

研究要旨

結核菌由来 Ag85A をコードする DNA ワクチンの予防効果を、モルモットを用いて、遺伝子銃で研究した。Ag85A DNA ワクチンで2回皮内接種した群では、肺病変の重篤度の軽減、肺内結核菌数に有意な減少が認められた。合成 Ag85A ペプチドがブースターとして使用されたとき、肺病変は改善され、肺内結核菌数が激減した。Ag85A DNA ワクチンと BCG Tokyo は脾臓への血行性播種を予防できなかった。脾臓に壊死を欠く肉芽腫が認められた。しかしながら、このワクチン接種されたモルモットを7ヵ月間経過観察したとき、Ag85A DNA と Ag85A DNA と Ag85A ペプチドで投与されたモルモット肺の肺病変は線維化し、そこには結核菌が認められなかった。このように、Ag85A DNA ワクチンの予防効果は、ペプチドブーストでおおいに改善された。

A. 研究目的

結核の予防には、BCG が用いられているが、その予防効果は、限定的である。BCG ワクチンより優れた結核ワクチンが開発できれば、結核多発地域で有益である。この結核ワクチン開発に資するため、モルモットを使い Ag85A DNA ワクチンの予防効果を、調べた。

B. 研究方法

モルモットを3頭4群に分けた。1群：BCG Tokyo 投与群。10 μ g 皮下一回。2群：Ag85A DNA 50 μ g 3週おき2回。投与には、遺伝子銃を用いた。3群：Ag85A 50 μ g 3週おき2回と Ag85A ペプチド皮下 500 μ g。4群：Ag85A 遺伝子を欠くプラスミド 50 μ g を3週おき2回。遺伝子銃で皮内接種。

最終接種して1週後に、結核菌 Kurono 株 100 万 CFU でエアロソル感染を行った (Glas-Col 社製 inhalation exposure apparatus を使用した)。7週後感染肺組織と脾を採取しすりつぶした後、小川培地上に4週間培養し、臓器内結核菌数を求めた。肺、脾、肝、リンパ節、腎を採取し、ホルマリン固定後、パラフィンブロックを作製し、H&E 染色、Ziehl-Neelsen 染色を施行し、顕微鏡で観察した。作製した肺組織ブロック内の結節数を求めた。Ag85A ペプチドはペプチド合成機で作製し、HPLC で精製した。精製 Ag85A DNA を得るために、Qiagen 精製キットを用いた。Endotoxin フリーをエンドトキシンキットで確かめた。

C. 研究結果

肺組織の結節数は4群で一番多く、次に

2群で多かった。1群、3群では有意に結節数が減少していた。1群、2群、3群で肺肉芽腫病変の占める割合が有意に低下したのに対して、4群ではほとんどの肺野が結節性病変で占められた。中心性壊死も認められた。全群、脾臓の胚中心に壊死を欠く肉芽腫を認めた。即ち、結核菌の血行性播種を予防できなかった。肺内肉芽腫の経過を7ヵ月間追跡したところ1群、3群で肺内結節数が50%以下に減少した。1群、3群の脾臓内肉芽腫も消失した。肺肉芽腫も線維化していた。

1群、2群、3群の肺内結核菌数は4群のより有意に低下していた ($p < 0.01$)。さらに Ag85A ペプチドをブーストとして使用した3群では、さらに結核菌数が減少した。2群、3群で Ag85A ペプチドを使用した方が、予防効果が顕著であった。Ag85ADNA ワクチン接種ていわゆる副作用、臓器の変化は認められなかった。

D 考察

Ag85A DNA ワクチンの予防効果を BCG Tokyo と比較検討した。BCG Tokyo と同しくらいの予防効果が認められた。さらに Ag85A ペプチドを追加免疫として使用したところ、さらに有意な予防効果が認められた。従って追加免疫の考えは、大いに取り入れるべきである。現在、追加免疫の効果を調べるために、別の組み合わせ (BCG Tokyo と Ag85A ペプチド、Ag85A ペプチドと Ag85A DNA) の組み合わせの検討を行っている。

E 結論

Ag85A DNA ワクチンも投与回数、投与量を勘案すればいい結核ワクチンとなる可能性がある。この Ag85A DNA 接種て副作用は見られなかった。

F 健康危険情報

動物実験なので、健康危険情報はない。

G 研究発表

1 論文発表

- 1 I Sugawara, H Yamada and S Mizuno
Relative importance of STAT4 in murine tuberculosis J Med Microbiol 52 29-34, 2003
- 2 I Sugawara, H Yamada, S Mizuno, C Li, T Nakayama and M Taniguchi
Mycobacterial infection in natural killer T cell knockout mice Tuberculosis 82 97-104, 2002
- 3 H Yamada, S Mizuno and I Sugawara
Interferon regulatory 1 in mycobacterial infection Microbiol Immunol 46 751-760, 2002
- 4 I Sugawara, H Yamada, C Li, S Mizuno, O Takeuchi and S Akira
Mycobacterial infection in TLR2 and TLR6 KO mice Microbiol Immunol 2003 (in press)
- 5 W Saito, H Kobayashi, K Motoyoshi, K Otomo and I Sugawara
A case of cervical and mediastinal lymphadenopathy with endobronchial nodules in an immunocompetent adult caused by *Mycobacterium avium* J Bronchol 9 204-208, 2002
- 6 菅原 勇 結核免疫—サイトカインの役割。Molecular Medicine 39 1376 - 1380, 2002 年。

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

(分担) 研究報告書

結核菌症の病態解明と DC を用いた 細胞遺伝子治療の開発に関する研究

分担研究者 原 寿郎 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学 教授

研究要旨

抗酸菌易感染性である BCG 全身播種患者について Th1 関連因子、貪食・殺菌に関連する因子の遺伝子解析を行った。このうち本邦で初めて常染色体優性遺伝形式をとる IFN- γ レセプター 1 欠損症を同定した。一方、難治性結核患者に対する新たな治療として、強力な IFN- γ 産生の誘導を有する転写因子である T-bet 遺伝子を導入した樹状突起細胞 (dendritic cell: DC) による細胞遺伝子治療の開発を試みた。遺伝子導入法の試みとして新規ウイルスベクターであるセンダイウイルスを用いることでヒト臍帯血 CD34 陽性細胞に対し、高効率な遺伝子導入が可能であった。また、導入する T-bet 遺伝子については疾患関連性のある遺伝子多型が存在することから、2 種の多型遺伝子についてそれぞれ転写活性解析を行った。多型間に活性化の程度の違いを認めたが、ともに IFN- γ 遺伝子プロモーター下流に挿入したルシフェラーゼ遺伝子に対し転写活性を増強させたことから T-bet 遺伝子導入の有用性が示唆された。

A. 研究目的

抗酸菌易感染性患者の病態を明らかにすることはヒトの結核菌感染防御機構の解明のみならず、BCG 副反応・結核発症の予防にも有用である。本研究では、抗酸菌易感染性患者である BCG 全身播種患者を対象に Th1 に関連した分子を中心に抗酸菌感受性遺伝子の同定を試みた。

また、このような抗酸菌易感染性患者あるいは多剤耐性結核患者などに対しては新たな治療が求められている。その一つとして強力かつ抗原特異的な Th1 の誘導を目的とした樹状突起細胞 (dendritic cell: DC) を用いた細胞遺伝子治療の開発が重要であり有用な治療と考えている。特に転写因子である T-bet は IFN- γ 産生を誘導し Th1 へ

の分化を規定する最も重要な分子であることから、T-bet を導入した樹状細胞は新たな細胞療法として有用な可能性が示唆される。今回、ヒト樹状細胞への T-bet 遺伝子導入法の確立と T-bet 導入樹状細胞の細胞内寄生性細菌に対する免疫学的効果の検討を目標に DC への分化増殖が可能である CD34 陽性細胞に対する新規ウイルスベクターであるセンダイウイルスを用いた遺伝子導入を試みた。また、われわれはこれまでに T-bet 遺伝子について、1 型糖尿病と関連性のある多型を同定していることから、導入した遺伝子の多型による転写活性への影響についても解析を試みた。

B 研究方法

1) 抗酸菌感受性遺伝子の解析

同意の得られた BCG 全身播種患者 14 例の末梢血よりそれぞれ mRNA を抽出後、cDNA を作製し、IFN- γ 、IFN- γ レセプター (IFN- γ R1,R2)、IL-12、IL-12 レセプター (IL-12R α 、IL-12R β)、STAT1、Nramp1、iNOS2 の各遺伝子について PCR 後にノークエンスを行った。

1) センダイウイルスを用いた CD34 陽性細胞への遺伝子導入

(a) CD34 陽性細胞の単離 臍帯血 20ml から単核球を分離後、磁気ビース法 (MACS) により CD34 陽性細胞を回収した。

(b) 遺伝子導入 Sendai virus (SeV)-GFP をフィブロネクチンコートプレート上で CD34 陽性細胞に一定時間添加後 wash out した。

(c) 導入効率の解析 遺伝子導入 CD34 陽性細胞を造血因子 (SCF, IL-3, GM-CSF, EPO) 添加液体培地にて培養後、フローサイトメトリーによる GFP 陽性細胞率の検出と細胞数および viability を経時的に測定した。

3) 導入 T-bet の転写因子活性の機能解析

(a) T-box タンパク質が結合する DNA 塩基配列を有する IFN- γ 遺伝子プロモーターの下流にリンフェラーゼ遺伝子翻訳領域を挿入したプラスミドコンストラクト (pIFN-g luc) と 2 種類の T-bet (T-bet-His33 と T-bet-Gln33) を発現するプラスミド (pTbet-His33, pTbet-Gln33)、さらに導入効率を検定するためのウミシイタケルノフェラーゼヘクター (pRL-CMV) の 3 種類のプラスミドを細胞株である Jurkat 細胞に Lipofection にて導入した。

(b) 短期培養の後に細胞を破壊し、リン

フェラーゼの基質を添加後、経時的に吸光度を測定し、各細胞のリンフェラーゼ活性を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は遺伝子解析研究「BCG 副反応例および抗酸菌感染症発症に関連する宿主遺伝子要因の解明」として九州大学大学院医学研究院 遺伝子解析倫理審査委員会の承認を得ている。

C 研究結果

1) 抗酸菌感受性遺伝子の解析

BCG 全身播種患者 14 例のうち 4 症例 (うち 2 例は父子例) は常染色体優性遺伝形式をとる IFN- γ レセプター 1 欠損症であった。残り 10 例については IFN- γ 、IFN- γ R1、R2、IL-12、IL-12R α 、IL-12R β 、STAT1、Nramp1、および iNOS2 のすべてに変異はみられなかった。

2) センダイウイルスを用いた CD34 陽性細胞への遺伝子導入

SeV-GFP 後 15 分の添加から 70 % の GFP 誘導が得られた。1 時間の添加により 80 % 以上の導入効率があった。また、これらの導入は未熟な幹細胞分画 (CD38-CD34+細胞) においてより高頻度 (88.2 ± 3.7%) に導入された。遺伝子導入後の造血因子による分化増殖については、細胞増加能は GFP 陽性細胞では不良であったか、GFP は培養 1 週間後においても CD34 陽性細胞でより高頻度に発現していた。

3) 導入 T-bet の転写因子活性の機能解析

pTbet-His33 および pTbet-Gln33 とともに pIFN-g luc におけるリンフェラーゼ遺伝子の翻訳を誘導した。また、His33Gln 多型間では Gln33 が有意に高いリンフェラーゼ活性を示した。

D. 考察

これまでに結核菌症の病態解明として、宿主の感染防御機構の解明は動物モデルが主体であったが、抗酸菌易感染性患者についての感受性遺伝子検索を行うことはヒトにおける感染防御機能の解明につながる。今回の結果より、ヒトにおいても IFN- γ を中心とした分子が重要であることがあらためて示され、結核に対する治療戦略として結核に対しより特異的で強力な Th1 の誘導が重要であることが示唆された。その一方で多くの症例では感受性遺伝子の同定ができなかったことから、今後さらに包括的な遺伝子の解明が必要と思われた。

DC を用いた細胞遺伝子治療についてはセンダイウイルスを用いることで CD34 陽性細胞に高率に遺伝子導入を行うことができ、さらに成熟、分化によっても標的遺伝子の発現の減少がほとんどみられないことから、遺伝子導入した CD34 陽性細胞からの DC への分化・増殖が可能であることが示された。また、導入した T-bet 遺伝子は IFN- γ 遺伝子プロモーターの下流に挿入したルシフェラーゼ遺伝子に対し転写活性を有していたことから、ヒトにおいても IFN- γ 遺伝子に対する強いプロモーター活性を有していることが示された。さらに T-bet における His33Gln 多型は 1 型糖尿病との疾患関連性があり、1 型糖尿病では Gln33 多型の頻度が高い。1 型糖尿病は Th1 優位の自己免疫疾患であり、Gln33 を有する T-bet でより高い転写活性がみられたことと一致した。現在、T-bet 遺伝子を組み込んだセンダイウイルスベクターが完成しており、今後、T-bet を導入したスーパー樹状細胞の単独、結核菌成分の DNA ワクチン併用における細胞内寄生性細菌に対する免疫学的効果を検討する予定である。

E. 結論

抗酸菌易感染性患者においては IFN- γ を中心とした遺伝子異常が含まれており、ヒトにおける結核感染の病態解明につながった。また、T-bet 遺伝子を導入した DC による細胞遺伝子療法の試みは技術的に可能であると思われ、今後、結核に対する機能的有用性を検討する必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mizuno Y, Takada H, Nomura A, Jin C-H, Hattori H, Ihara K, Aoki T, Eguchi K, Hara T: Th1- and Th1-inducing cytokine responses in Salmonella infection. *Clin Exp Immunol* 131:111-117, 2003
2. Jin C, Kusuhara K, Yonemitsu Y, Nomura A, Okano S, Takeshita H, Hasegawa M, Sueishi K, Hara T: Recombinant Sendai virus provides a highly efficient gene transfer into human cord blood-derived hematopoietic stem cells. *Gene Therapy* 10:272-7, 2003
3. I. Ohga S, Nomura A, Takahata Y, Ihara K, Takada H, Wakiguchi H, Kudo Y, Hara T: Dominant expression of IL-10 but not IFN- γ in CD4⁺ CD8⁻ $\alpha\beta$ T cells of autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Br J Haematol* 2002 (in press)
4. Khajoe V, Kariyazono H, Ohno T, Ihara K, Mizuno Y, Kusuhara K, Hara T: Inducible and endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms in Kawasaki disease. *Pediatr Int* 2002 (in press)
5. Suga N, Takada H, Nomura A, Ohga S,

- Ishii E, Ihara K, Ohshima K, Hara T Perforin defects of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan *Br J Haematol* 116 346-349, 2002
- 6 Kogawa K, Kudoh J, Nagafuchi S, Katsuta H, Ohga S, Tamiya S, Sakai Y, Harada M, Hara T, Shimizu N Phenotype of autoimmune polyglandular syndrome type 1 and genotype of AIRE gene in a Japanese family *Clin Immunol* 103 277-283, 2002
- 7 Ohga S, Nomura A, Takada H, Hara T Epstein-Barr virus associated diseases in childhood -Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection *Crit Rev Oncol Hematol* 44 203-15, 2002
- 8 Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Hidetoshi Takada, Ahmed S, Obinata K, Hamada K, Okimoto Y, Hara T Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan identification of dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency as a predominant type *J Infect Dis* 185 706-709, 2002
- 9 Kanemitsu S, Ihara K, Saifuddin A, Otsuka T, Takeuchi T, Nagayama J, Kuwano M, Hara T A functional polymorphism in fas (CD95/APO-1) gene promoter associated with systemic lupus erythematosus *J Rheumatol* 29 1183-1188, 2002
- 10 Ahmed S, Ihara K, Bassuny WM, Kuromaru R, Kohno H, Miyako K, Matsuura N, Iwata I, Nagafuchi S, Hara T Association study between CD30 and CD30 ligand genes and type 1 diabetes in the Japanese population *Genes and Immunity* 3 96-101, 2002
- 11 Bassuny WM, Ihara K, Matsuura N, Ahmed S, Kohno H, Kuromaru R, Miyako K, Hara T Association study between the promoter polymorphism of NRAMP1 gene and early onset type 1 diabetes *Immunogenetics* 54 282-285, 2002
- 12 Bassuny WM, Ihara K, Kimura J, Ichikawa S, Kuromaru R, Miyako K, Kusuhara K, Sasaki Y, Kohno H, Matsuura N, Nishima S, Hara T Association study between Interleukin-12 receptor 1/2 genes and type 1 diabetes or asthma in the Japanese population *Immunogenetics* 2002 (in press)
- 13 Inoue T, Kira R, Nakao F, Ihara K, Bassuny WM, Kusuhara K, Nihei K, Takeshita K, Hara T Contribution of the Interleukin 4 Gene to Susceptibility to Subacute Sclerosing Panencephalitis *Arch Neurol* 59 822-7, 2002
- 14 Khajooe V, Ihara K, Kira R, Takemoto M, Torisu H, Sakai Y, Guan Jun J, Hee PM, Tokunaga K, Hara T Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals *Hum Genet* 2002 (in press)
- 15 Shoji Y, Noguchi A, Shoji Y, Matsumori M, Takasago Y, Takayanagi M, Yoshida Y, Ihara K, Hara T, Yamaguchi S, Yoshino M, Kaji M, Yamamoto S, Nakai A, Koizumi A, Hokezu Y, Nagamatsu K, Mikami H, Kitajima I, Takada G Five novel SLC7A7 variants and y+L gene-expression pattern in cultured lymphoblasts from Japanese patients with lysinuric protein intolerance *Hum Mutat* 20 375-81, 2002
- 16 Ishizaki Y, Tezuka J, Ohga S, Nomura N, Suga N, Kuromaru R, Kusuhara K, Mizuno Y, Kasuga N, Hara T Quantification of circulating varicella

- zoster virus-DNA for the early diagnosis of visceral varicella J Infect 2002 (in press)
- 17 Furuno K, Ohno T, Masuda M, Hara T Asthma like attacks resulting from the isolated congenital left pulmonary artery agenesis with right main bronchus stenosis Pediatr Cardiol 2002 (in press)
 - 18 Inoue K, Fukushima J, Ohno T, Igarashi H, Hara T Central Nervous System vasculopathy associated with neonatal lupus Pediatr Neuro 1 26 68-70, 2002
 - 19 Tokunaga Y, Kira R, Takahata Y, Gondo K, Mizuno Y Aoki T, Hara T Neurotrophin-4 and glial cell line-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid from meningitis/encephalitis patients Pediatric Neurology 27 102-105, 2002
 - 20 Ohga S, Nomura A, Takada H, Terao H, Harada N, Hara T Expansion of trisomy 8 and Sweet syndrome in a prolonged course of childhood aplastic anemia J Pediatr Hematol Oncol 24 64-68 2002
 - 21 Tsutsumi S, Ohga S, Nomura A, Takada H, Sakai S, Ohshima K, Sumimoto K, Hara T CD4-CD8- T-cell polymyositis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection Am J Hematol 2002 (in press)
 - 22 Hattori H, Matsuzaki A, Suminoe A, Ihara K, Nagatoshi Y, Sakata N, Kawa K, Okamura J, Hara T Polymorphisms of transforming growth factor-beta 1 and transforming growth factor-beta 1 type II receptor genes are associated with acute graft-versus-host disease in children with HLA-matched sibling bone marrow transplantation Bone Marrow Transplant 30 665-671, 2002
 - 23 Matsuzaki A, Suminoe A, Hara T Antithrombin III supplementation in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase Pediatr Hematol Oncol 19 601-603 2002
 - 24 Matsuzaki A, Suminoe A, Hattori H, Hoshina T, Hara T Immunotherapy with autologous dendritic cells and tumor-specific synthetic peptides for synovial sarcoma J Pediatr Hematol Oncol 24 220-223, 2002
 - 25 Suminoe A, Matsuzaki A, Kira R, Fukunaga N, Nishio T, Hoshina T, Hara T Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers J Pediatr Hematol Oncol (in press)
 - 26 Nunoue T, Kusuhara K, Hara T Human fetal infection with parvovirus B19: maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis Pediatr Infect Dis J 21 1133-6, 2002
 - 27 Ohno T, Yuge T, Kariyazono H, Igarashi H, Joh-o K, Kinugawa N, Kusuhara K, Hara T Serum hepatocyte growth factor combined with vascular endothelial growth factor as a predictive indicator for the occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease Eur J Pediatr 161 105-11 2002
 - 28 原 力郎 (分担執筆) 小児の成長小児の発達 標準小児科学 第5版 医学書院
 - 29 原 力郎, 水野由夫 (分担執筆) 細菌 真菌感染症 小児科学 (第9版) 文光堂
 - 30 原 力郎 (分担執筆) 高 IgE 症候群 総合アレルギー学 南山堂
 - 31 原 力郎 (分担執筆) 免疫疾患 小児科学 新生児テキスト 診断と治療

- 療社 改訂第四版
- 32 原 寿郎 (分担執筆) 小児疾患 2003
日常診療にすぐ役立つ各科常用最新処方 大道学館
- 33 原 寿郎 (分担執筆) ママからのあ
りかたくないプレゼント—母子感染—
小児疾患のとらえかた—眼てみるヘノ
トサイトの病態生理— 文光堂
- 34 原 寿郎 (分担執筆) リウマチ熱
今日の治療指針 2003 年版—私はこ
う治療している 医学書院
- 35 原 寿郎, 佐藤和夫 (分担執筆) 血
液 造血器系 新女性医学大系 第 29
巻 胎児の成長 発達 中山書店
- 36 原 寿郎 (分担執筆) 免疫不全、ワ
クチン免疫学コア講義 南山堂
- 37 原 寿郎 (分担執筆) 小児のエイス
今日の治療指針 2002
- 38 武本環美、原 寿郎 急性散在性脳脊
髄炎 小児内科 2 2003
- 39 原 寿郎 Th1 経路による感染防御機
構とその破綻 小児感染免疫 14 101,
2002
- 40 兼光聡美、原 寿郎 グルココルチコ
イト受容体遺伝子多型 アレルキー科
2002
- 41 原 寿郎 補体異常症 小児内科特集
小児疾患の診断 治療基準 2002
- 42 野村明彦、原 寿郎 高 IgE 症候群
小児内科 3 4 巻増刊号 小児疾患診療
のための病態生理 1 (in press)
- 43 井原健二、原 寿郎 血小板減少症と
c-mpl 遺伝子異常 日本小児血液学会
雑誌 16 335-339, 2002
- 44 佐々木由佳、楠原浩一、原 寿郎 細
胞内寄生菌に対する易感染性を示す
免疫不全症 Impaired interferon
gamma-mediated immunity and
susceptibility to intracellular pathogen
小児内科 第 34 巻 増刊号 小児疾
- 患診療のための病態生理 1 (in
press)
- 2 学会発表
- 1 Hara T Genetic backgrounds of type 1
diabetes in Japan The 4th HUGO Pacific
Meeting & 5th Asia Pacific Conference
on Human Genetics Oct 27-30, 2002,
Pattaya, Thailand
- 2 Hara T Primary Immune deficiency The
5th Asia Pacific Congress of Allergology
& Clinical Immunology & The 7th West
Pacific Allergy Symposium
APCACI-WPAS Oct 12-15, 2002, Seoul,
Korea
- 3 Hara T Neuroimmunoendocrinology
Clinical aspect The 6th Scientific
Meeting of Taiwan Child Neurology
Society May 18, 2002 Taipei, Taiwan
- 4 Hara T Immunological and genetic
backgrounds of SSPE National
Cheng-Kung University Medical College
May 20, 2002, Tainan, Taiwan
- 5 Nomura A, Takahata Y, Takada H, Ohga
S, Hara T Functional analysis of CD25+
CD4+ T cells in human cord blood The
International Symposium of Hematology
Sep 2002, Japan
- 6 Bassuny WM, Ihara K, Sasaki Y,
Kuromaru R, Kohno H, Matsuura N,
Hara T A functional polymorphism in
enhancer region of FOXP3/Scurfin gene
associated with type 1 diabetes The 4th
HUGO Pacific Meeting & 5th Asia
Pacific Conference on Human Genetics
Oct 27-30, 2002, Pattaya, Thailand
- 7 Sasaki Y, Ihara K, Matsuura N, Nagafuchi
S, Kuromaru R, Kanemitsu S, Kohno H,
Hara T Identification of T-bet as a novel
susceptibility gene for type 1 diabetes

- The 4th HUGO Pacific Meeting & 5th Asia Pacific Conference on Human Genetics Oct 27-30, 2002, Pattaya, Thailand
- 8 Inoue T, Kira R, Nakao F, Ihara K, Bassuny WM, Kusuhara K, Hara T Contribution of the Interleukin-4 gene to susceptibility to subacute sclerosing panencephalitis Experimental Biology (AAI) April 20-24, 2002 New Orleans, USA
- 9 Takahata Y, Hara T Detection of interferon-gamma-inducible chemokines in human milk Experimental Biology 2002 April 20-24 2002, New Orleans, Louisiana
- 10 Kusuhara K, Kira R, Hara T Genetic analyses of SSPE patients in Japanese 4th HUGO Pacific Meeting and 5th Asia-Pacific Conference on Human Genetics October 27-30, 2002 Pattaya, Thailand
- 11 Sasaki Y, Nomura A, Kusuhara K, Takada H, Ahmed S, Obinata K, Hamada K, Okimoto Y, Hara T Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis in Japan identification of dominant partial interferon-gamma receptor 1 deficiency as a predominant type Experimental Biology 2002, Annual Meeting of the American Association of Immunologists April 20-24, 2002, New Orleans USA
- 12 Torisu H, Waffa MB, Kira R, Kusuhara K, Hara T A functional polymorphism in MxA gene promoter associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japanese 4th HUGO Pacific Meeting and 5th Asia-Pacific Conference on Human Genetics Oct 27-30, 2002, Pattaya, Thailand
- 13 Torisu H, Vahid K, Ihara K, Kira R, Takemoto M, Sakai Y, GuanJun J, Hce PM, Tokunaga K, Hara T Founder effect of the C9 R95X mutation in orientals 4th HUGO Pacific Meeting and 5th Asia-Pacific Conference on Human Genetics Oct 27-30 2002 Pattaya Thailand
- H 知的財産権の出願 登録状況
- 1 特許取得
- T-bet 遺伝子多型と疾患との関連で特許申請中

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

（分担）研究報告書

結核に対する recombinant BCG -72f, -31f, -BA51 投与マウスの
病理形態学的検討

分担研究者 井上義一 国立療養所近畿中央病院 臨床研究センター
呼吸不全研究部 部長

研究要旨

各種 recombinant BCG (rtBCG)による結核病巣形成予防効果について、マウスモデルを用いて病理形態学的に検討した。BALB/c マウスに rtBCG 72f、rtBCG 31f、rtBCG BA51、BCG Tokyo、を2回前投与し結核菌を感染させ、10週後、20週後、結核病巣形成（肉芽腫形成および単核球浸潤）を control と比較した。rtBCG 72f、rtBCG 31f、rtBCG BA51、BCG Tokyo の前投与により結核病巣形成の抑制効果か認められた。

A はしめに

現行の BCG は成人に対して結核予防効果に問題点があるとされている。われわれは BCG を超える新しい結核ワクチンの開発を行っているか、今回、rtBCG 72f, rtBCG 31f, rtBCG BA51 による予防効果を病理形態像を中心に検討した。

B 方法

BALB/c マウスに rtBCG 72f、rtBCG 31f、rtBCG BA51 (1×10^6 CFU) を2回皮下投与しその後 M tuberculosis H37Rv 株を 5×10^5 CFU を尾静脈投与した。前処置なし (Control)、BCG Tokyo (1×10^6 CFU 皮下) 2回投与の2群を対照とし検討した。マウスは H37Rv 株投与後、10週、20週で検討。一群5匹。肺、肝臓、脾臓を湿重量測定後 10% PBS ホルマリンで固定。組織中の肉芽腫の量、単核球浸潤を以下の方法で顕微鏡下に半定量した。各臓器中結核菌のコロニー数とも比較検討した (図1)。

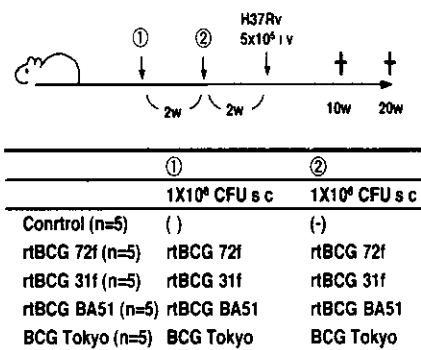


図1 投与プロトコール

図1 投与スケジュール

- (1)肉芽腫半定量法 granuloma index H&E 染色標本を用い、4 x 10 倍で1視野中の肉芽腫の長径 x 短径の合計 (単位は $\times 10^2$ mm²) を計算した。無作為に3視野計算しその平均を granuloma index とした。
- (2)単核球浸潤半定量 mononuclear cell (MNC) infiltration index H&E 染色標本を用い、4 x 10 倍で1視野中の単核

球浸潤の程度を以下の基準でスコア化した。無作為に3視野計算し浸潤している部分の面積の%からスコアを求め、その平均をMNC infiltration indexとした。

- 浸潤面
- 0, 病的浸潤なし, 1, 0% < 浸潤面積 ≤ 10%
 - 2, 10% < 浸潤面積 ≤ 30%
 - 3, 30% < 浸潤面積 ≤ 70%
 - 4, 70% < 浸潤面積 ≤ 100%

(3) 評価項目として組織の湿重量、組織のH&E stainを用いた granuloma index 及び mononuclear cell infiltration index。また組織の結核菌コロニー数 (CFU/total

lung) を用いた。

C 結果

(1) 肺の湿重量の変化

rtBCG-721, rtBCG-31f, rtBCG-BA51, BCG Tokyode 前投与群で H37Rv 投与後 10 週のマウスの脾臓は control に比べ有意に湿重量が少なかったか、20 週では BCG Tokyo 群のみで脾臓の湿重量は少なかった (表1、表2)

尚、肺の組織重量は肺の結核菌のコロニー数と有意な相関を示した (R=0.804, P<0.01 図2)。

表1 肺 肝 脾の湿重量(10W)

WEIGHT (g)	LUNG	LIVER	SPLEEN
CONTROL	0.20 ± 0.01	1.33 ± 0.09	0.30 ± 0.03
rtBCG-721	0.22 ± 0.02	1.28 ± 0.07	0.18 ± 0.01*
rtBCG-31f	0.21 ± 0.02	1.29 ± 0.17	0.22 ± 0.09*
rtBCG-BA51	0.19 ± 0.02	1.16 ± 0.08	0.18 ± 0.03*
BCG Tokyo	0.21 ± 0.01	1.24 ± 0.07	0.20 ± 0.02

P < 0.05 vs control Dunnett mean ± SD n=5

表1 肺 肝 脾の湿重量(20W)

WEIGHT (g)	LUNG	LIVER	SPLEEN
CONTROL	0.38 ± 0.08	1.41 ± 0.11	0.34 ± 0.12
rtBCG-721	0.35 ± 0.08	1.37 ± 0.09	0.23 ± 0.05
rtBCG-31f	0.35 ± 0.06	1.06 ± 0.42	0.25 ± 0.03
rtBCG-BA51	0.41 ± 0.07	1.39 ± 0.08	0.27 ± 0.06
BCG Tokyo	0.29 ± 0.04	1.27 ± 0.13	0.20 ± 0.03

P < 0.05 vs control Dunnett mean ± SD n=5

(2)肺の肉芽腫の量 (granuloma index) は 比へ有意に少なかった (図 3、図 4、図 5、
 rtBCG 72f、rtBCG 31f、rtBCG BA51、BCG 図 6)。
 Tokyo 群て 10 週及び 20 週共に control に

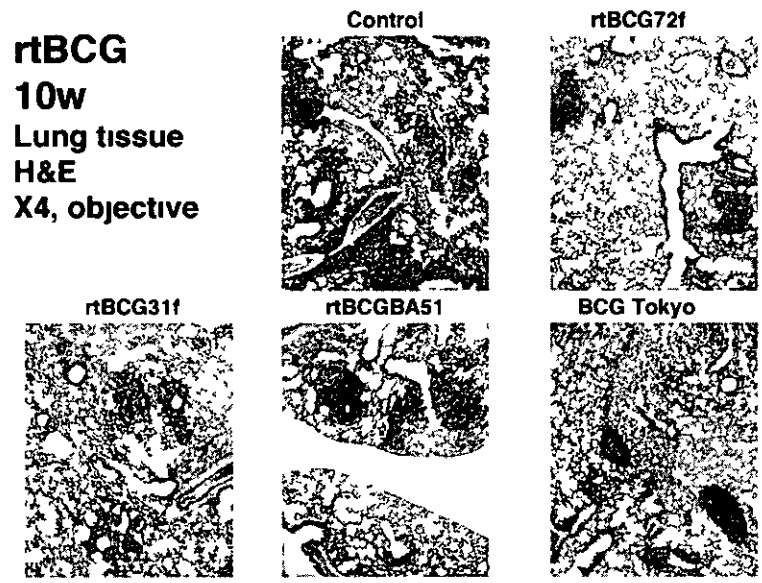


図 3 各 rtBCG 投与マウス肺組織の 10 週の病理組織像

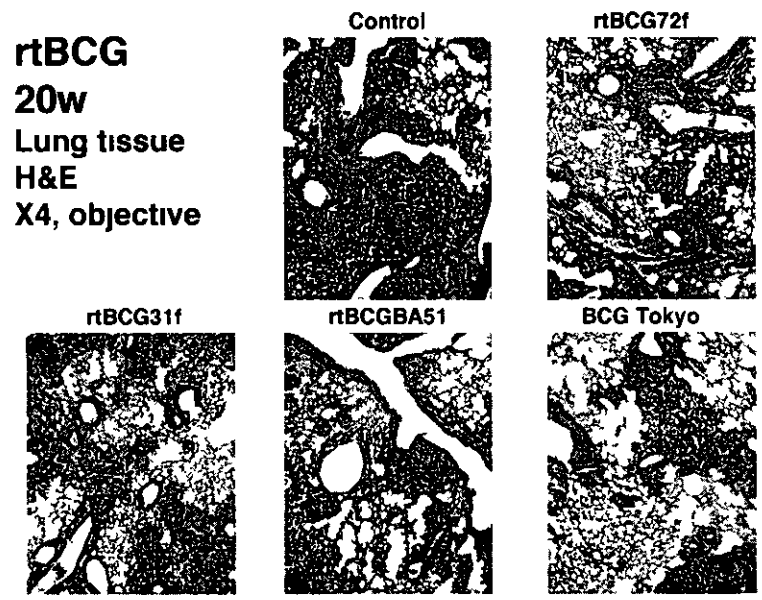


図 3 各 rtBCG 投与マウス肺組織の 20 週の病理組織像

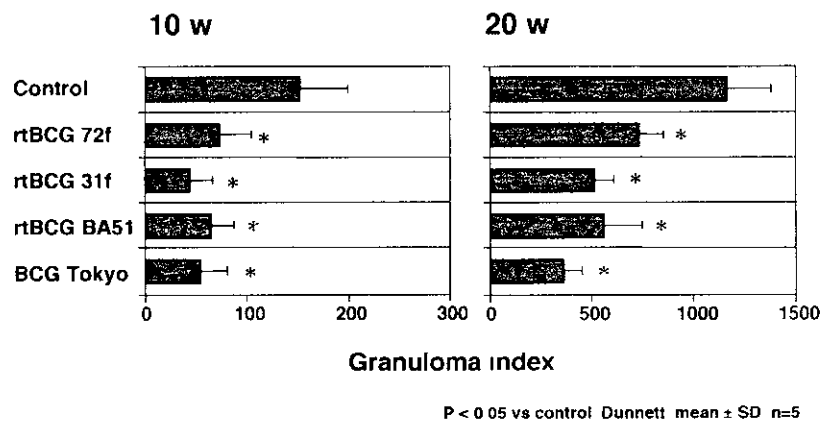


図4 各 rtBCG 投与時の肺の granuloma index

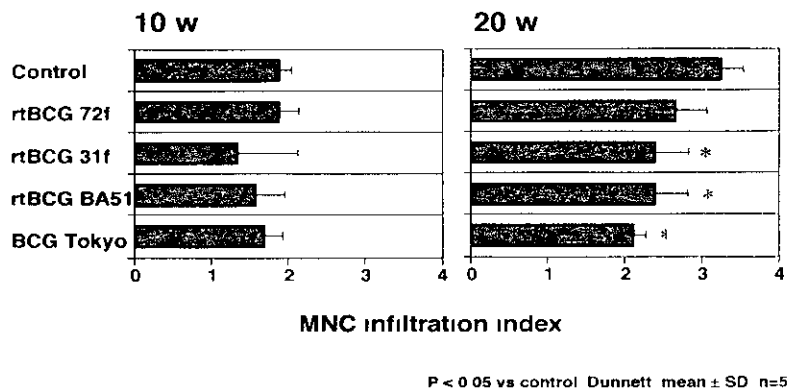


図5 各 rtBCG 投与時の肺の mononuclear cells infiltration index

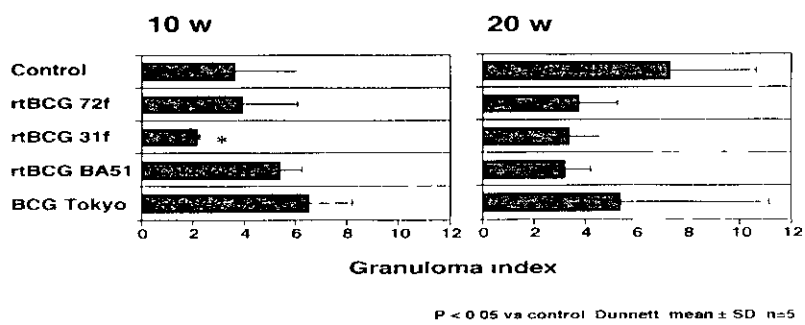


図6 各 rtBCG 投与時の脾の granuloma index

E 結論

BALB/c マウスに rtBCG 72f、rtBCG 31f、rtBCG BA51 を前投与したところ、結核病巣形成の抑制効果を認めた。

本研究は、国立療養所近畿中央病院岡田全司博士、Corixa 研究所 (USA) の Steven Reed 博士、Yasir Skeiky 博士、Steven Gillis 博士、長崎大学歯学部、大原直也博士、内藤真理子博士らとの共同研究による。

G 研究発表

1 論文発表

- 1 Yoshikazu Inoue, Talmadge E, King Jr, Elizabeth Barker, Elaine Daniloff, and Lee S Newman Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lymphangiomyomatosis Am J Resp Crit Care Med 166 765-773, 2002
- 2 Masanori Akira, Satoru Yamamoto, Yoshikazu Inoue, Miotunori Sakatan High resolution computed tomographic findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis a comparative study AJR (in press) Inoue K, Inoue Y, Arai T, Nawa Y, Kashiwa Y, Yamamoto S, Sakatani M
- 3 Inoue K, Inoue Y, Arai T, Nawa Y, Kashiwa Y, Yamamoto S, Sakatani M Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans Internal Medicine (in press)
- 4 Yoshikazu Inoue, Talmadge E, King Jr, Elizabeth Barker, Elaine Daniloff, and Lee S Newman Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lymphangiomyomatosis Am J Resp Crit Care Med 166 765-773, 2002

- 5 Masanori Akira, Satoru Yamamoto, Yoshikazu Inoue, Miotunori Sakatan High resolution computed tomographic findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis a comparative study AJR 2002 (in press)
- 6 Inoue K, Inoue Y, Arai T, Nawa Y, Kashiwa Y, Yamamoto S, Sakatani Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans Internal Medicine (in press) 2002
- 7 井上義一 特発性間質性肺炎と紛らわしい周辺疾患 呼吸器科 1 461-469, 2002
- 8 井上義一 胸部 X 線異常、乾性咳嗽と労作時呼吸困難で来院した 55 歳、男性 専門医を目指す Case Method Approach 9, 呼吸器疾患 (第 2 版) P263-275 2002 工藤翔二編, 日本医事新報社
- 9 井上義一 特発性肺線維症。泉孝英編, 新しい診断と治療の ABC3/呼吸器サルコイトーンズ。最新医学社、2002, p125-p135
- 10 井上義一 質性肺病変と KL-6, SP-A, SP-D 肺の画像から見て。日胸 2002, 61 p125-p133。
- 11 井上義一 肺胞蛋白症の診断、管理と血清マーカー 細胞 34 8-11, 2002
- 12 井上幸治、井上義一、新井徹、柏庸三、山本暁、田中高生、岡田全司、坂谷光則 日本サルコイトーンズ学会誌、ヘリリウム従事者に認められたサルコイトーンズの一例 22 31-35, 2002
- 13 露口一成、井上義一、鈴木克洋、坂谷光則 肺非定型抗酸菌症 Medicina 39 1920-1923 2002
- 14 井上義一 特発性間質性肺炎と紛らわしい周辺疾患 呼吸器科 1 461-469, 2002

- 15 井上義一 胸部 X 線異常、乾性咳嗽と労作時呼吸困難で来院した 55 歳、男性 専門医を目指す Case Method Approach 9,呼吸器疾患(第2版) P263-275 2002 工藤翔二翔二編, 日本医学新報社
- 16 井上義一 特発性肺線維症。泉孝英編, 新しい診断と治療の ABC3/呼吸器サルコイドーシス。最新医学社、2002, p125-p135
- 17 井上義一、岸潤、新井徹、審良止則、坂谷光則 間質性肺病変と KL-6, SP-A, SP-D 肺の画像から見て。日胸 2002, 61 p125-p133
- 18 井上義一 肺胞蛋白症の診断、管理と血清マーカー 細胞 34 8-11, 2002
- 19 井上幸治、井上義一、新井徹、柏庸三、山本暁、田中高生、岡田全司、坂谷光則 日本サルコイドーシス学会誌、ヘリリウム従事者に認められたサルコイドーシスの一例 22 31-35, 2002
- 20 露口一成、井上義一、鈴木克洋、坂谷光則 肺非定型抗酸菌症 Medicina 39 1920-1923, 2002
- 21 井上義一、山本暁、岡田全司、坂谷光則 肺の線維化とマスト細胞由来 basic fibroblast growth factor。甲沢元博編, 肥満細胞の臨床。先端医学社、2001, p135-p141
- 2 学会発表
- 1 Yoshiaki Minato, Toru Arai, Yoshikazu Inoue, Akira Yoshida, Ryuta Murai, Yasushi Inoue, Morihide Ando, Kazunari Tsuyuguchi, Etsuo Fujita, Seijiro Minamoto, Katsuhiko Suzuki, Masanori Akira, Satoru Yamamoto, Seiji Hayashi, Kentarou Kimura, Mitsunori Sakatani A 35-year-old woman bilateral pulmonary fine nodular shadow 第 98 回 ひまん性肺疾患研究会 某業年令会館 平成 14 年 8 月 31 日
- 2 Akihide Nishiyama, Yoshikazu Inoue, Toru Arai, Ryuta Murai, Yasushi Inoue, Morihide Ando, Kazunari Tsuyuguchi, Seijiro Minamoto, Katsuhiko Suzuki, Masanori Akira, Satoru Yamamoto, Seiji Hayashi, Kentaro Kimura, Mitunori Sakatani A case whole chest X ray showed diffuse multiple nodular shadows with superficial lymphadenopathy and swelling of bilateral upper eyelids The 100th Memorial Grand Osaka Meeting on Diffuse Infiltrative Lung Diseases Osaka International Convention Center March 1, 2003, Saturday
- 3 Noriko Yoshimi, Yoshihiko Ikura, Masahiko Osawa, Hiroshi Kanazawa, Shinzo Kudo, Kazuto Hirata, Yoshikazu Inoue, Akira Yamamoto Hiroyuki Itabe, Makiko Ueda Oxidized phosphatidylcholine in accumulated macrophages is associated with the progression of usual and desquamative Interstitial pneumonia in humans EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL Stockholm, Sweden, September 14-18, 2002
- 4 Yoshikazu Inoue Masanori Akira, Toru Arai Satoru Yamamoto, Akira Yoshida, Koji Inoue, Youzou Kashiwa, Etsuo Fujita, Shoichi Yotsumoto, Seijiro Minamoto, Katsuhiko Suzuki Masaji Okada, Kentaro Kimura, Mitunori Sakatani Clinical course of nonspecific interstitial pneumonia sequential HRCT finding EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL Stockholm, Sweden

- September 14-18,2002
- 5 Yoshikazu Inoue, Talmadge E,King Jr ,Elizabeth Barker, Elaine Daniloff, and Lee S Newman Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lymphangiomyomatosis AMERICAN THORACIC SOCIEY America
september 1, 2002, Volume 166 Number
 - 6 新井徹、井上義一、石川秀雄、井上幸治、柏庸三、吉田亮、源誠二郎、林清二、坂谷光則、木村謙太郎 内科治療により改善した肥満低換気症候群の一例 日本内科学会近畿地方会 大阪 2002年06月22日
 - 7 藤田悦生、井上義一、新井徹、里田修、東田有智、坂谷光則 呼吸器疾患でのトレノトミルによる呼気カス分析と肺機能検査の比較 第39回日本臨床生理学会総会 金沢 2002年11月28,29日
 - 8 鈴木克洋、湊義彰、村井隆大、井上康、吉田亮、新井徹、安藤守秀、藤田悦生、露口一成、源誠二郎、井上義一、林清二、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則 多剤耐性結核の臨床的検討 第89回日本結核病学会 第59回日本呼吸器学会近畿地方会大阪 2002年6月29日
 - 9 新井徹、井上幸治、柏庸三、村井隆大、井上康、吉田亮、藤田悦生、源誠二郎、林清二、坂谷光則、山本暁、井上義一、鈴木克洋、木村謙太郎 急性経過をたどり総合感冒薬服用患者に認められた間質性肺炎の1剖検例 第89回日本結核病学会 第59回日本呼吸器学会近畿地方会 大阪 2002年6月29日
 - 10 露口一成、鈴木克洋、湊義彰、村井隆大、井上康、吉田亮、新井徹、安藤守秀、藤田悦生、源誠二郎、井上義一、林清二、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則 略痰から M sszulgai が検出された症例の検討 第89回日本結核病学会 第59回日本呼吸器学会近畿地方会 大阪 2002年6月29日
 - 11 井上幸治、井上義一、新井徹、柏庸三、源誠二郎、鈴木克洋、林清二、坂谷光則、山本暁 プロピルチオウラシル (PTU) を内服中に発症した ANCA 関連肺胞出血の一例 第89回日本結核病学会 第59回日本呼吸器学会近畿地方会 大阪 2002年6月29日
 - 12 藤田悦生、井上義一、井上康、村井隆大、大森謙一、井内敬二、松村晃秀、新井徹、吉田亮、安光恵一、審良正則、鈴木克洋、河原正明、坂谷光則 気管支ファイバーで除去したポスターピンによる気管支異物の一例 第89回日本結核病学会 第59回日本呼吸器学会近畿地方会 大阪 2002年6月29日
 - 13 新井徹、井上義一、井上幸治、桑名みとり、吉田亮、藤田悦生、源誠二郎、鈴木克洋、山本暁、木村謙太郎、坂谷光則 Follicular bronchiolitis の疾患活動性マーカーとしての血清 CA125 の有用性 第42回呼吸器学会総会 仙台 2002年4月4日-6日
 - 14 湊義彰、新井徹、井上義一、小河原光正、吉田亮、鈴木克洋、審良正則、山本暁、木村謙太郎、坂谷光則 ひまん性汎細気管支炎剖検 11例の臨床病理学的検討第42回呼吸器学会総会 仙台 2002年4月4日-6日
 - 15 吉田亮、湊義彰、村井隆大、井上康、井上幸治、柏庸三、安光恵一、新井徹、藤田悦生、井上義一、鈴木克洋、坂谷光則 当院における最近の肺

- M kansasii 症について 第 42 回呼吸器学会総会 仙台 2002 年 4 月 4 日 - 6 日
- 16 藤田悦生、井上義一、田中勲、番長正則、源誠二朗、新井徹、井上幸治、倭義彰、鈴木克洋、木村謙太郎、東田有智、福岡正博、坂谷光則 慢性肺気腫患者における 3D-CT による気腫化 (% LLA) と肺機能検査との比較 第 42 回呼吸器学会総会 仙台 2002 年 4 月 4 日 - 6 日
- 17 井上義一、西村一孝、川城丈夫、伊東政敏、新井徹、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則、森降 国立病院、国立療養所におけるひまん性肺疾患診断の現状と問題点 国立療養所共同研究班員各位 第 42 回呼吸器学会総会 仙台 2002 年 4 月 4 日 6 日
- 18 井上義一、岡田全司、田中高生、岡美穂、河原正明、細江重人、小河原光正、新井徹、松村晃秀、井内敬一、山本暎、坂谷光則、森降 肺の線維化と肺屈 肺屈予後因子としての線維化、basic fibroblast growth factor (bFGF) とそのレセプター発現 第 42 回呼吸器学会総会 仙台 2002 年 4 月 4 日 - 6 日
- 19 馬渡秀徳、新井徹、友藤守秀、藤田悦生、林清二、坂谷光則、番長正則、山本暎、井上義一、鈴木克洋、福本進 神島陽 興味ある肺への転移を認めた胃癌の一部検例 第 168 回日本内科学会近畿地方会 大阪 2002 年 9 月 21 日
- 20 田中高生、井上義一、高多洋子、桑山さち子、村木裕美了、稲水由紀子、今丸典子、橋元里夫、松本久美、岡美穂、木村謙太郎、坂谷光則、岡田全司 新しい抗結核リコンビナント BCG ワクチン開発 第 57 回国立療養所総合医学会 福岡 2002 年 10 月 18 日 - 19 日
- 21 吉田克、新井徹、藤田悦生、井上義一、鈴木克洋、坂谷光則 当院における最近の肺 M kansasii 症について 第 57 回国立療養所総合医学会 福岡 2002 年 10 月 18 日 - 19 日
- 22 井上義一、西村一孝、川城丈夫、伊東政敏、岡田全司、木村謙太郎、坂谷光則 国立病院、国立療養所呼吸器疾患専門施設におけるひまん性肺疾患診断の現状と問題点 (共同研究) 第 57 回国立療養所総合医学会 福岡 2002 年 10 月 18 日 - 19 日
- 23 井上義一、新井徹、西山明秀、馬渡秀徳、南正剛、林清二、松本久美、岡美穂、田中高生、岡田全司、山本暎、坂谷光則 肉芽腫肺疾患肺組織におけるマスト細胞の増加とその役割 第 22 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会 岡山 2002 年 11 月 14-15 日
- 24 藤田悦生、井上義一、新井徹、早田修、東田有智、坂谷光則 呼吸器疾患でのトレントミルによる呼気カス分析と肺機能検査の比較 第 39 回臨床生理学会総会 全沢 2002 年 11 月 28-29 日
- 25 井上義一、イフニクンノホンウム NSIP の現状 臨床と治療 第 43 回日本呼吸器学会総会 福岡国際会議場 平成 15 年 3 月 13 日 15 日 日本呼吸器学会雑誌 VOL41 MAR/2003
- 26 中田 光、濱野采夫、内田寛治、武村民子、寺川貴裕、井上義一、度長直人 特発性肺胞蛋白症における肺胞マクロファージの分化障害の検討 第 43 回日本呼吸器学会総会 福岡国際会議場 平成 15 年 3 月 13 日 15 日 日本呼吸器学会雑誌 VOL41