

CD8⁺T 細胞によるキラー活性が認められた。

C 考察

細胞内寄生病原体の抗原遺伝子とユビキチン遺伝子を融合させた fusion DNA が強力なワクチン効果を発揮することかトキソプラズマ感染の系等で証明された。この結果をもとにして結核感染症に対する fusion DNA ワクチンの系を平成 15 年度に推進していく。

D 結論

結核菌を含めた細胞内寄生病原体に対する防御免疫には MHC クラス I 拘束性の CD8⁺T 細胞の誘導が必須であった。そしてその誘導に抗原遺伝子とユビキチン遺伝子の融合遺伝子による fusion DNA ワクチンを用いたワクチン戦略を確立することか大きな意義を有すると確信する。

E 健康危険情報

特になし

F 研究発表

1 論文発表

- 1 Sakai, T, Hisaeda, H, Nakano, Y, Zhang, T, Takashima, M, Ishii, K, Maekawa, Y, Matsumoto, S, Nitta, Y, Miyazaki, J, and Himeno, K Gene gun-based co-immunization of merozoite surface protein-1 cDNA with IL-12 expression plasmid confers protection against lethal Plasmodium yoelii in A/J mice (2002) Vaccine In press
- 2 Nishitani, M, Sakai, T, Ishii, K, Zhang, M, Nakano, Y, Nitta, Y, Miyazaki, J, Kanayama, H, Kagawa, S, and Himeno, K A convenient cancer vaccine therapy with in vivo transfer of interleukin 12

expression plasmid using gene gun technology after priming with irradiated carcinoma cells (2002) Cancer Gene Therapy 9(2) 156-163

2 学会発表

- 1 Zhang, M, Obata, T, Hamano, S, Ishii, K, Nishitani, M, Sakai, T, Himeno, K Anti-tumor Immunity against Murine Melanoma Induced by Gen-Mediated in vivo Transfer of Plasmid DNA Encoding a Fusion Protein of Green Fluorescent Protein and TRP-2₁₈₁₋₁₈₈ (第 32 回日本免疫学会)
- 2 Ishii, K, Nakano, Y, Sakai, T, Hamano, S, Zhang, M, Yano, A, Himeno, K Fusion DNA vaccine against infection with high virulent Toxoplasma (第 32 回日本免疫学会)
- 3 Y, Maekawa, Y, Hamano, S, Sakai, T, Zhang, M, Ishii, K, Nishitani, M, Himeno, K An interleukin-18 expression plasmid administered with the gene gun protected susceptible mice against an intracellular protozoan infection L1, (第 32 回日本免疫学会)

G 知的財産権の出願 登録状況

1 特許取得

特許出願番号, 特願 2002-302810
発明の名称, 癌遺伝子ワクチン
(平成 14 年 10 月 17 日出願)

2 実用新案登録

特になし

3 その他

特になし

別添6

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
原 寿郎	日常診療にすぐ役立つ各 科常用最新処方		小児疾患 2003	大道堂		2003	
原 寿郎	小児の成長小児の発達		標準小児科 学第5版	医学書院			
原 寿郎	細菌 真菌感染症		小児科学 (第9版)	文光堂			
原 寿郎	高IgE症候群		総合アレルギー	南山堂			
原 寿郎	免疫疾患		小児科学 新生児学テ キスト改訂 第四版	診断と治 療社			
原 寿郎	リウマチ熱 - 私はこう 治療している		今日の治療 指針 2003 年版	医学書院		2003	
原 寿郎	血液 造血器系胎児の成 長 発達		新女性医学 人系 第29 巻	中山書店			
原 寿郎	小児のエイス		今日の治療 指針	医学書院		2002	
原 寿郎	ママからのありがたくな いプレゼント 付了感染 - 小児疾患のとらえかた		眼てみるへ ットサイトの の病態生理	文光堂			
原 寿郎	免疫不全		ワクチン免 疫学コア講 義	南山堂		2002	
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	I 藤翔二 編	Case Method Approach 9, 呼吸器疾患 (第2版)	日本医事 新報社		2002	263 -275
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 トーシス	最新医学 社		2002	125 -135

雑誌

発表者 氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
岡田全司	Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis	Thirty-Seventh Tuberculosis and Leprosy Research Conference		171-175	2002
岡田全司	Inhibition of TDM-induced TNF- α release by sulfo lipid a potential new virulence mechanism of Mycobacterium tuberculosis Microbiol Pathogenesis	in press			2003
岡田全司	L523s, a RNA binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer	British J Cancer	88(6)	887-94	2003
岡田全司	Novel DNA and Recombinant BCG Vaccination against Tuberculosis by the Augmentation of Cytotoxic Activity	Faseb J		A308 -A309	2002
岡田全司	Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis	The Awaji International Forum on Infection and Immunity		p-091	2002
岡田全司	Development of new vaccines (DNA vaccine, recombinant BCG vaccine and subunit vaccine) against Mycobacterium Tuberculosis	Kekkaku			2002
岡田全司	New Therapy with DNA vaccination and recombinant BCG vaccination against Mycobacterium Tuberculosis using Monkeys	(財) ヒューマンサイエンス振興財団 平成 13 年度新興 再興感染症研究推進事業研究報告集		330-341	2002
岡田全司	New therapy, Diagnosis and Protection using recombinant BCG-, DNA- vaccination and cytotoxic T lymphocytes against Mycobacterium tuberculosis New Vaccine and new diagnosis	(財) ヒューマンサイエンス振興財団 平成 13 年度新興 再興感染症研究推進事業研究報告集		501-512	2002

岡田全司	一週一話「新たな抗結核ワクチン」	日本医事新報	in Press		2003
岡田全司	新しい結核ワクチン	最新医学	57	1942-1952	2002
岡田全司	結核に対する遺伝子ワクチン	遺伝子医学	6	251-258	2002
岡田全司	結核症に対するワクチンの開発「肺抗酸菌症をめぐる研究の動向」	分子呼吸器病	6	210-219	2002
岡田全司	結核感染 新しい結核ワクチンの開発「感染症発症の分子機構-宿主と病原体の分子の攻防」	Molecular Medicine	39	144-154	2002
岡田全司	結核治療用 DNA ワクチン	Molecular Technology	30	388-389	2002
岡田全司	結核ワクチン「感染症における免疫とワクチン」	臨床と微生物	29	127-132	2002
坂谷光則	Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans	Intern Med	41(6)	478-82	2002
坂谷光則	2 Present trends of drug-resistant tuberculosis and how to manage it by mycobacterial laboratories	Rinsho Byori	50(9)	847-52	2002
坂谷光則	The estimation of therapeutic guidelines against non-tuberculous Mycobacteriosis	The 76th Annual Meeting Symposium Kekka ku	77(2)	45-48	2002
坂谷光則	Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis	Thirty-Seventh Tuberculosis and Leprosy Research Conference		171-175	2002
矢野郁也	Bacterial Ceramides and Sphingophospholipids Induce Apoptosis of Human Leukemic Cells	Microbiology	in press		2003
久野郁也	Serodiagnosis of Pulmonary Disease Due to <i>Mycobacterium avium</i> Complex with an Enzyme Immunoassay that Uses a Mixture of Glycopeptidolipid Antigens	Clinical Infectious Diseases	35	1328-35	2002
蛸良英郎	結核ワクチン「感染症における免疫とワクチン」	臨床と微生物	29(2)	127-132	2002

螺良英郎	重症院内肺炎における compromised host と原因病原体の現状 アンケート結果による分析	呼吸	21(3)	78-284	2002
螺良英郎	慢性呼吸器疾患患者を対象とした SS320A の第Ⅲ相一般臨床試験	臨床医薬	18(1)	81-208	2002
螺良英郎	SS320A の慢性呼吸器疾患患者に対する第Ⅲ相一般臨床試験 長期投与試験	臨床医薬	18(1)	141-180	2002
螺良英郎	医療と倫理 また若い後輩たちへ 50年余の医師生活からのメッセージ 徳島大学教授時代の航跡 (一般)	The LUNG-perspective	10(4)	484-486	2002
螺良英郎	医療と倫理 また若い後輩たちへ 50年余の医師生活からのメッセージ 医師としてのスタート、生態学の魅力に惹かれる	The LUNG-perspective	10(3)	361-363	2002
螺良英郎	集菌蛍光塗抹法と MGIT 培養法による培養陰性化期間の検討	日本呼吸器学会雑誌	40	268	2002
螺良英郎	SS320A の第Ⅲ相二重盲検群間比較臨床試験成績	臨床医薬	18(1)	109-140	2002
螺良英郎	SS320A の後期第Ⅱ相 (容量設定) 臨床試験成績	臨床医薬	18(1)	81-107	2002
吉田栄人	Tcell activation and cytokine production via a bispecific single-chain antibody fragment targeted to blood-stage malaria parasites	Blood	101	2300-6	2003
吉田栄人	A mouse model of the atopic eczema/dermatitis syndrome by repeated application of a crude extract of house-dust mite, Dermatophagoides farinosa	Allergy	58	139-45	2003
吉田栄人	Comparison of malaria parasite gametocyte activating factor in the salivary glands of five species of mosquito (Diptera Culicidae)	Med Entomol Zool	51	13-20	2002

倉島篤行	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
倉島篤行	高齢者の抗酸菌感染症の問題点	化学療法の領域	18	217-221	2002
土肥義胤	Growth of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in peripheral blood polymorphonuclear leukocytes of elderly persons	J Clin Microbiol	in press		2002
土肥義胤	Human peripheral blood polymorphonuclear leukocytes at the ovulatory period are in an activated state	Mol Cell Endocrinol	196 (1-2)	21-8	2002
土肥義胤	末梢血好中球の活性酸素生産能力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	25(4)	53-59	2002
土肥義胤	MRSAと黄色ブドウ球菌の衣服繊維への接着性について		25(3)	153	2002
菅原 勇	Mycobacterial infection in TLR2 and TLR6 KO mice	Microbiol Immunol	in press		2003
菅原 勇	Relative importance of STAT4 in murine tuberculosis	J Med Microbiol	52	29-34	2003
菅原 勇	Mycobacterial infection in natural killer T cell knockout mice	Tuberculosis	82	97-104	2002
菅原 勇	Interferon regulatory 1 in mycobacterial infection	Microbiol Immunol	46	751-760	2002
菅原 勇	A case of cervical and mediastinal lymphadenopathy with endobronchial nodules in an immunocompetent adult caused by <i>Mycobacterium avium</i>	J Bronchol	9	204-208	2002
菅原 勇	結核免疫—サイトカインの役割	Molecular Medicine	39	1376-80	2002
原 寿郎	Th1- and Th1-inducing cytokine responses in <i>Salmonella</i> infection	Clin Exp Immunol	131	111-117	2003
原 寿郎	Recombinant Sendai virus provides a highly efficient gene transfer into human cord blood-derived hematopoietic stem cells	Gene Therapy	10	272-7	2003

原 寿郎	Dominant expression of IL-10 but not IFN- γ in CD4- CD8- α β T cells of autoimmune lymphoproliferative syndrome	Br J Haematol	in press		2002
原 寿郎	Inducible and endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms in Kawasaki disease	Pediatr Int	in press		2002
原 寿郎	Perforin defects of primary hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan	Br J Haematol	116	346-349	2002
原 寿郎	Phenotype of autoimmune polyglandular syndrome type 1 and genotype of AIRE gene in a Japanese family	Clin Immunol	103	277-283	2002
原 寿郎	Epstein-Barr virus associated diseases in childhood -Immunological aspects of Epstein-Barr virus infection	Crit Rev Oncol Hematol	44	203-15	2002
原 寿郎	Genetic basis of patients with Bacille Calmette-Guerinosteomyelitis in Japan identification of dominant partial interferon- γ receptor 1 deficiency as a predominant type	J Infect Dis	185	706-709	2002
原 寿郎	A functional polymorphism in fas (CD95/APO-1) gene promoter associated with systemic lupus erythematosus	J Rheumatol	29	1183-88	2002
原 寿郎	Association study between CD30 and CD30 ligand genes and type 1 diabetes in the Japanese population	Genes and Immunity	3	96-101	2002
原 寿郎	Association study between the promoter polymorphism of NRAMP1 gene and early onset type 1 diabetes	Immunogenetics	54	282-285	2002
原 寿郎	Association study between Interleukin-12 receptor 1/2 genes and type 1 diabetes or asthma in the Japanese population	Immunogenetics	in press		2002

原 寿郎	Contribution of the Interleukin 4 Gene to Susceptibility to Subacute Sclerosing Panencephalitis	Arch Neurol	59	822-7	2002
原 寿郎	Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals	Hum Genet	in press		2002
原 寿郎	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
原 寿郎	Quantification of circulating varicella zoster virus-DNA for the early diagnosis of visceral varicella	J Infect	in press		2002
原 寿郎	Asthma like attacks resulting from the isolated congenital left pulmonary artery agenesis with right main bronchus stenosis	Pediatr Cardiol	in press		2002
原 寿郎	Central Nervous System vasculopathy associated with neonatal lupus	Pediatr Neurol	26	68-70	2002
原 寿郎	Neurotrophin-4 and glial cell line-derived neurotrophic factor in cerebrospinal fluid from meningitis/encephalitis patients	Pediatric Neurology	27	102-105	2002
原 寿郎	Expansion of trisomy 8 and Sweet syndrome in a prolonged course of childhood aplastic anemia	J Pediatr Hematol Oncol	24	64-68	2002
原 寿郎	CD4-CD8- T-cell polymyositis in a patient with chronic active Epstein-Barr virus infection	Am J Hematol	in press		2002
原 寿郎	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

原 寿郎	Antithrombin III supplementation in childhood acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase	Pediatr Hematol Oncol	19	601-603	2002
原 寿郎	Immunotherapy with autologous dendritic cells and tumor-specific synthetic peptides for synovial sarcoma	J Pediatr Hematol Oncol	24	220-223	2002
原 寿郎	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers	J Pediatr Hematol Oncol	in press		2002
原 寿郎	Human fetal infection with parvovirus B19 maternal infection time in gestation, viral persistence and fetal prognosis	Pediatr Infect Dis J	21	1133-6	2002
原 寿郎	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
原 寿郎	急性散在性脳脊髄炎	小児内科 2			2003
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
原 寿郎	グルココルチコイド受容体遺伝子多型	アレルギー科			2002
原 寿郎	補体異常症 小児疾患の診断 治療基準	小児内科特集			2002
原 寿郎	高 IgE 症候群	小児内科	34		2002
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
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	小児内科	34		2002
井上義一	Basic Fibroblast Growth Factor and Its Receptors in Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Lymphangiomyomatosis	Am J Resp Crit Care Med	166	765-773	2002
井上義一	High resolution computed tomographic findings in asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis a comparative study	AJR	in press		2002

井上義一	Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans	Internal Medicine	in press		2002
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
井上義一	間質性肺病変と KL-6, SP-A, SP-D 肺の画像から見て	日胸	61	125-133	2002
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
井上義一	ヘリリウム従事者に認められたサルコイトーシスの一例	日本サルコイトーシス学会誌	22	31-35	2002
井上義一	肺非定型抗酸菌症	Medicina	39	1920-23	2002

雑誌 研究協力者

発表者 氏名	論文タイトル	発表誌名	巻名	ページ	出版年
服部俊夫	B Cells Capturing Antigen Conjugated with CpG Oligodeoxynucleotides Induce Th1 Cells by Elaborating IL-12	J Immunol	169 (2)	787-794	2002
服部俊夫	Oligodeoxynucleotides without CpG Motifs Work as Adjuvant for the Induction of Th2 Differentiation in a Sequence-Independent	J Immunol	70(5)	2367-73	2003
服部俊夫	Manner Along culture period was necessary for identification of mycobacteria tuberculosis in a patient with disseminated tuberculosis	Kekkaku	77	73-77	2002
竹田潔	LPS dependent prostaglandin E ₂ production is regulated by the glutathione-dependent prostaglandin E ₂ synthase gene induced by the TLR4/MyD88/NF-IL6 pathway	J Immunol	168	5811-16	2002
竹田潔	Role of TLR1 in mediating immune response to microbial lipoproteins	J Immunol	169	10-14	2002
竹田潔	A variety of microbial components induce tolerance to lipopolysaccharide by differentially affecting MyD88-dependent and -independent pathways	Int Immunol	14	783-791	2002
竹田潔	Proteolytic processing of Stat6 signaling in mast cells as a negative regulatory mechanism	J Exp Med	196	27-38	2002
竹田潔	Rapid chromatin remodeling of Toll like receptor 2 promoter during infection of macrophages with Mycobacterium avium	J Immunol	169	795-801	2002

竹田 淳	SOCS 1 participates in negative regulation of LPS responses	Immunity	17	677-687	2002
竹田 淳	Recognition of lipopeptides by Toll like receptors	J Endotoxin Res	8	459-463	2002
竹田 淳	Essential role for TIRAP in activation of the signaling cascade shared by TLR2 and TLR4	Nature	420	324-329	2002
竹田 淳	A novel Toll/IL 1 receptor domain containing adaptor that preferentially activates the IFN γ promoter in the Toll like receptor signaling	J Immunol	169	6668-72	2002
竹田 淳	TAB2 is essential for prevention of apoptosis in fetal liver but not for IL-1 signaling	Mol Cell Biol	23	1231-38	2003
竹田 淳	Prion pathogenesis in the absence of Toll like receptor signaling	EMBO Rep	4	195-199	2003
小出 幸夫	Induction of protective immunity against an intracellular bacterium using dendritic cells retrovirally transduced with a minigene encoding a CTL epitope	Infect Immun	in press		2003
小出 幸夫	Induction of protective immunity to <i>Listeria monocytogenes</i> by immunization with plasmid DNA expressing a helper T-cell epitope that replaces the class II associated invariant chain peptide of the invariant chain	Infect Immun	70(5)	2676-80	2002
小出 幸夫	Curcumin ameliorates trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS) induced colitis in mice	Gastroenterology	123	1912-22	2002

小出幸夫	Pretreatment of recipients with mitomycin C-treated dendritic cells induces significant prolongation of cardiac allograft survival in mice	Transplant Proc	34(8)	3426-28	2002
小出幸夫	Endosomal/ lysosomal targeting of a single helper T-cell epitope of an intracellular bacterium by DNA immunization induces a specific T cell subset and partial protective immunity in vivo	FEMS Microbiol Lett	216	91-97	2002
小出幸夫	Improvement of intestinal motility using S methylisothiourrea sulfate in a canine postoperative ileus model	Am J Surg	in press		2003
小出幸夫	Evidence for the critical role of interleukin-12 but not interferon-g in the pathogenesis of experimental colitis in mice	J Gastroenterol Hepatol	in press		2003
柏村信一郎	The Role of IL 18 in blood-stage immunity against malaria Plasmodium yoelii 265 and Plasmodium berghei ANKA	J Immunol	168	4674-81	2002
柏村信一郎	Roles of interleukin-18 in tissue destruction and compensatory reactions	J Immunother	Suppl 1	4-11	2002
柏村信一郎	Cytokine-induced injury of the lacrimal and salivary glands	J Immunother	Suppl 1	42-51	2002
柏村信一郎	Interleukin 18 inhibits osteolytic bone metastasis by human lung cancer cells possibly through suppression of osteoclastic bone resorption in nude mice	J Immunother	Suppl 1	52-60	2002
柏村信一郎	Relation between interleukin 18 and PGE2 in synovial fluid of osteoarthritis a potential therapeutic target of cartilage degradation	J Immunother	Suppl 1	61-64	2002

柏村信一郎	Plasma interleukin-18 levels in patients with psychiatric disorders	J Immunother	Suppl-1	68-71	2002
柏村信一郎	Interleukin 18 induces acute biphasic reduction in the levels of circulating leukocytes in mice	Clin Diag Lab Immunol	9	777-783	2002
柏村信一郎	Increased expression of interleukin 18 receptor on T lymphocytes in patients with acute graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation	J Interferon Cytokine Res	22	751-754	2002
姫野國祐	Gene gun based co immunization of merozoite surface protein 1 cDNA with IL 12 expression plasmid confers protection against lethal Plasmodium yoelii in A/J mice	Vaccine	in press		2002
姫野國祐	A convenient cancer vaccine therapy with in vivo transfer of interleukin 12 expression plasmid using gene gun technology after priming with irradiated carcinoma cells	Cancer Gene Therapy	9(2)	156-163	2002