

厚生労働科学研究費補助金

新興・再興感染症研究事業

ハンセン病感染の実態把握及びその予防（後遺症の予防を
含む。）・診断・治療法に関する研究

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 松岡 正典

平成 15 (2003) 年 4 月

目次

I. 総括研究報告書

ハンセン病感染の実態把握及びその予防（後遺症 の予防を含む）・診断・治療法に関する研究 松岡正典	1
--	---

II. 分担研究報告書

1. 薬剤耐性菌による難治例ならびに再発に対する 治療戦略に関する研究 尾崎元昭	23
2. 薬剤耐性らい菌の検出に関する研究 中田 登	27
3. 新規抗らい菌薬の開発研究 儀同政一	31
4. 免疫環境是正法の開発 牧野正彦	35
5. ハンセン病における末梢神経機能障害の解明 ・予防・治療法に関する研究 後藤正道	41
6. ハンセン病による末梢神経炎発症および制御機 構の解析 遠藤真澄	45
7. 末梢神経機能障害の解明・予防・治療に関する 研究 岩田 誠	49
8. ハンセン病の再発に関する調査・解析 長尾栄治	53
9. ハンセン病患者（新規・既往者）データベース 化の確立に関する研究 石井則久	57
10. 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 松岡正典	61

11. 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 大山秀樹	67
12. らい菌の機能解析 らい菌のリン脂質合成酵素の役割について 前田伸司	73
13. ハンセン病の視覚障害に関する研究 谷原秀信	77
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	85
IV. 研究成果の刊行物・別刷	91

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）
総括研究報告書

ハンセン病感染の実態把握及びその予防（後遺症の予防を含む。）・診断・治療法に関する
研究

主任研究者 松岡 正典 国立感染症研究所ハンセン病研究センター
生体防御部第1研究 室長

研究要旨

国内ハンセン病の年間新患症例は15名前後で推移しているものの、神経障害をはじめとする後遺症、あるいは難治・再発例がハンセン病対策上特に問題となっている。また新規症例の半数以上が在日外国人に見出されていること、世界ではWHOの努力にもかかわらず、年間約70万の新患発生があり、それらのうちでも有病率の高い国々からの在日外国人に新規の症例が見出されていることなどから、国外のハンセン病対策と連携した対策が必要となっている。

本研究においては治療に関する研究、末梢神経機能障害に関する研究、分子疫学とハンセン病発生動向調査ならびにシステムの構築、ハンセン病の病態およびらい菌に関する研究を行うことにより国のハンセン病対策に貢献することを目的とした。

研究班はハンセン病研究センターを中心に、国内のハンセン病医療従事者、および大学の研究者を加えて構成され、ハンセン病の諸問題に対し包括的に検討された。その結果、今年度は以下の成果が得られた。

治癒判定基準を設定し治癒後のフォローと後遺症・合併症のケアについての指針を確定した。オフロキサシンの投与はらい菌に対しらい菌のニューキノロン剤に対する耐性獲得を容易にすることからこれら薬剤の使用基準の策定について検討された。*folP*遺伝子中のこれまで明らかになっている変異以外に2部位の塩基変異がDDS耐性に関与している可能性が示され簡易検出法の確立にむけて基礎的データの収集が図られた。*in vitro*で分離したダブソン耐性*M. smegmatis*の*folP*構造遺伝子には変異が見られなかったことから、その発現調節領域の変異か、または全く他の機構によるダブソン耐性機構が示唆された。また大腸菌を用いた解析から、既に知られている53、55番以外のアミノ酸残基の変異によってもダブソン感受性が影響を受けることが示唆された。ヌードマウスの足蹠内に接種したらい菌の増殖をRifalazil は0.6mg/kgで完全抑制した。WQ-3345, WQ-3402は20mg/kgでは不完全抑制であった。HMR

-3647は60mg/kgで強い抗らい菌活性を示した。これら薬剤は、作用部位である第1標的が相違すると考えられることから薬剤耐性患者に対する治療薬として利用しうる可能性が考えられた。免疫療法開発のための基礎的検討を行い、らい菌感染マクロファージを *in vitro* で GM-CSF及び IL-4 などにより処理し、樹状細胞様細胞に形質転換したところ、細胞表面にらい菌菌膜由来抗原を発現し自己のCD4陽性及びCD8陽性T細胞を刺激し活性化させ、IFN- γ の産生を誘導した。さらに、らい菌菌膜特異的CD8陽性キラーT細胞の細胞障害活性に強い感受性を示すようになった。らい菌感染マクロファージを樹状細胞様に形質転換することはらい菌に対する生体防御反応を高め、かつ免疫療法の開発に有効な手段になるものと想定された。

実験的マウスBuruli潰瘍における病理所見とくに末梢神経病変の有無について検討したところ、ヒトのBuruli潰瘍に見られる組織像と類似した病変が見られた。また、一部の末梢神経内に抗酸菌の集塊が認められた。末梢神経内の抗酸菌集塊は、ハンセン病とBuruli潰瘍との類似性を示唆する所見だと考えられる。ハンセン病性末梢神経炎発症機構を解明する目的で、シュワン細胞株を樹立し、シュワン細胞株由来生理活性物質遺伝子発現の解析を行った。ケモカインMIP-1aがらい菌感染時にのみ特異的にシュワン細胞より誘導されることを見いだした。生理活性物質の発現調節機構を解明することにより、それらの物質による後遺症を含めたハンセン病性末梢神経炎の新しい治療や予防を行うことができると考えられた。16～23年の長期にわたってハンセン病ニューロパチーの臨床像の変化を追跡した結果、ハンセン病の治癒患者における表在感覚脱失範囲の縮小傾向は、BLとLLでは大きな違いがあり、BLの治癒例では約2/3で縮小が見られるのに対し、LLでは1/6にしか縮小が見られなかった。このことから、BLの末梢神経病変においては、再生可能な軸索が、LLに比してより多く残存していると考えられた。

5箇所国立ハンセン病療養所において現入所者・1,504名におけるハンセン病再発状況を調査した。多菌型患者の約36%が再発を経験しており、使用薬剤別の再発ではDDS単独投与は47.3%、RFPは4.1%、CLFは2.7%であった。MDT/WHO投与からはみられなかった。少菌型における再発率は1.4%であった。RFPやCLFの投与を受けた者の再発率は4%までであり、菌陰性化後20年を過ぎると安全圏に入ることが推測できた。現入所者からの再発が今後もあることが推測されるが、WHOレジメンによるMDT投与を行って再発を予防することが困難な日本においては、新しい薬剤の組み合わせによる予防対策が必要である。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結果、平成14年(2002年)については、日本人6名(うち沖縄県出身者2名)、在日外国人8名(うちブラジル人5名)であった(平成14年12月末日現在)。なお日本人のうち2名は小児期にブラジルに在住していた。1993年以降の日本におけるハンセン病の新規患者の傾向、即ち年間約15名前後、うち日本人は5名前後、ほとんどは60歳以上であり、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つとするこれまでの特徴に変化はなかった。TTC繰り返し配列の多型による型別は感染経路追求に有用であることが示され、インドネシアの流行地域の、同一家族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源ないし感染経路の存在が示唆された。

ハンセン病の病型形成機構解明のためにL型ハンセン病におけるIFN- γ 低産生性の免疫遺伝学

的解析の結果、1) 患者集団においてIFNGの制御領域の多型は存在しないこと、2) IL-12RB2に複数のSNPsを検出したものの、それらSNPs保有の有無によってIL-12存在下での活性化T細胞が産生するIFN- γ 量に差がないことが示された。しかし、-1036A/Gおよび-659G(del)のアリル検出率は、L型患者の方がT型患者に比べ有意に高いことから、このSNPsがハンセン病の病型形成機序に何らかの影響を与えるものであることが示唆された。らい菌でのホスファチジルセリン合成酵素 (PSS) に着目し、抗酸菌での役割について検討を行った。*M. smegmatis*をモデルとして遺伝子破壊株の作製を行って検討した結果、PSS遺伝子を欠損させても菌は標準株と同様に増殖することがわかった。しかし、欠損株では、CAMやRIFに対する感受性を増していることからPSSの阻害薬とこれら薬剤を併用することによって、耐性菌に関しても殺菌、静菌することが可能であることが明らかになった。

国立ハンセン病療養所での眼科検診を実施し、最近の手術成績を検討した。検診では視力0.1未満の者は入所者のうちの約15%を占め、ハンセン病での視覚障害者の多さが窺われた。また、兎眼が30%以上にも達し、それに伴い角膜障害を有する割合が非常に高くなっていた。手術治療については、白内障や硝子体手術は十分な視力回復を得ることのできる有効な治療法であった。また緑内障手術や角膜移植術についても視機能維持に有用であった。ハンセン病の眼疾患患者に手術治療を行う場合、同時に眼表面再建術を必要とするケースが多いが、羊膜を使用した緑内障手術は有用である可能性が示された。

以上の本研究によって得られた知見のいくつかは医療の現場に直ちに貢献できるものであり、ハンセン病対策に有用な成果と考えられる。

分担研究者名

尾崎元昭	兵庫県立尼崎病院 皮膚科部長	遠藤真澄	国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 主任研究員
中田 登	国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 研究員	岩田 誠	東京女子医科大学 脳神経センター センター長
儀同政一	国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 室長	長尾栄治	国立療養所大島青松園 副園長
牧野正彦	国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 部長	石井則久	国立感染症研究所 ハンセン病研究センター 部長
後藤正道	鹿児島大学医学部 病理学第2講座 助教授	大山秀樹	埼玉医科大学医学部 免疫学講座 講師

前田伸司 大阪市立大学大学院
医学研究科 感染防御学分野
助手

谷原秀信 熊本大学医学部 眼科学教室
教授

A. 研究目的

国内ハンセン病の年間新患症例は15名前後で推移しているものの、神経障害をはじめとする後遺症、あるいは難治・再発例がハンセン病対策上、特に問題となっている。また新規症例の半数以上が在日外国人に見出されていること、世界ではWHOの努力にもかかわらず、年間約70万の新患発生があり、それらのうちでも有病率の高い国々からの在日外国人に新規の症例が見出されていることなどから、国外のハンセン病対策と連携した対策が必要となっている。

本研究においては治療戦略に関する研究、末梢神経機能障害に関する研究、分子疫学とハンセン病発生動向調査ならびにシステムの構築、ハンセン病の病態およびらい菌に関する研究を行うことにより、国のハンセン病対策上解決が急がれるこれらの問題の解決を図り、国のハンセン病に対する施策に貢献するとともに合わせて国外のハンセン病対策にも貢献することをことも目的とした。

具体的研究課題として、薬剤耐性菌の調査、治癒判定基準の策定、治療方法の改善、末梢神経障害、機能障害の解明、ハンセン病対策構築に必要な基本疫学データ収集、ハンセン病およびらい菌に関する基礎的研究などについて検討を行った。

B. 研究方法

従来の臨床的治癒判定基準、WHO/MDTの治癒判定基準を検討し、現在の治療指針（200

0）終了後のどの時点で治癒と判断するのが妥当かを小委員会で討議した。ニューキノロン剤のらい菌への作用機序を最近の研究成果から見直し、耐性発生の予防と再発例治療のための使用指針を作成する作業グループを編成した。その討議により、ニューキノロン剤の使用状況の問題点を明らかにし、今後の化学療法における使用指針の策定を試みた。

*folP*遺伝子変異とダブソンに対する薬剤耐性との因果関係を明確にするためダブソン耐性*M. smegmatis*株を分離し、その*folP*遺伝子変異を検索した。らい菌*folP*遺伝子にランダムに変異を加えたDNA断片を作成し、変異を加えたDNAはプラスミドpUC18に連結した後に大腸菌DH5 α を形質転換して導入して増幅し、さらにこれを用いて*folP*遺伝子欠損大腸菌C600 (*folP*: Δ Km r)を形質転換そのダブソン感受性を*in vitro*で比較検討した。

治療期間の短縮と薬剤耐性に対応するためリファマイシン系薬剤であるRifalazil (KRM-1648)、フルオロキノロン系薬剤であるWQ-3345, WQ-3402、ケトライド(Ketolido) HMR-3647の抗らい菌活性をヌードマウス足蹠法により検討した。ヌードマウスの両後肢足蹠に 10^7 のらい菌を接種し、菌接種後60-150日の90日間、ステンレスカテーテルで各薬剤を毎日経口投与した。菌接種後8ヶ月から11ヶ月までの4回ヌードマウス足蹠内のらい菌数を計測し各薬剤の抗らい菌活性を求めた。以下について検討した。A. Rifalazil (0.6mg/kg)の抗らい菌活性をRFP (0.6mg/kg)と比較。B. WQ-3345 (10, 20mg/kg), WQ-3402 (10, 20mg/kg)の抗らい菌活性をSPFXと比較。C. HMR-3647 (20, 40, 60mg/kg)の抗らい菌活性をCAM (40mg/kg)と比較。

らい菌感染マクロファージを樹状細胞様細胞(MACDC)に形質転換し、その抗原提示能及びキラーT細胞に対する感受性を検討するために、正常健常者末梢単球を得て、*in vitro*でGM-CSFおよびIL-4によりマクロファージの分化を誘導して樹状細胞様細胞(MACDC)への形質転換の後、抗原提示能を測定した。それらのCD8陽性特異的キラーT細胞の障害活性に対する感受性を検討した。

M. ulcerans 97-107株の菌浮遊液 (CFU=1.3X10⁸/ml)の25 μ lをマウス両後足蹠内に接種し、局所に明らかな発赤・腫脹がみられるようになった33日目から、経時的に病理組織像を観察し、実験的マウスBuruli潰瘍における病理所見、とくに末梢神経病変の有無についての検討を行った。

ハンセン病性末梢神経炎発症機構を解明する目的で、シュワン細胞株にらい菌 BCG、*M. smegmatis*、*M. avium*を感染させた後、経時的に定法に従い細胞より全RNAを分離し、RT-PCR法にてケモカインmRNA発現を解析した。

1978年から1985年にかけて詳細な神経内科的診察を行ったハンセン病患者58例中、第2回目の神経内科的診察を行い得た患者9例を対象とし、9例における末梢神経皮枝領域の障害の変化と、筋枝領域の障害の変化について、個々の体肢ごとに比較検討を行った。

ハンセン病の再発に関する調査・解析のために5箇所(国立ハンセン病療養所)において現入所者・1,504名におけるハンセン病再発状況を調査した。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「スキンスメアテストにおいて菌陰性化後再び菌陽性となった者、又は再発皮疹が出現した者」と定義した。「薬剤」は

投与方法に多岐の方法を試みている為、分類・類型化することが不可能であったので、方法の内容に関わらず投与事実がある者を「薬剤受療者」とした。

日本におけるハンセン病の発生動向を明らかにする為に、日本ハンセン病学会、日本皮膚科学会など各種学会発表、論文発表などをもとに、ハンセン病の新規患者を特定した。それらから得られたデータから年齢、性、国籍、治療、経過などを検討した。

また、1993年から2002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。

ハンセン病の歴史的伝播を検討するため、メキシコ合衆国のらい菌の*rpoT*遺伝子型を検査した。らい菌遺伝子中のTTC塩基配列繰り返し数多型(TTC-RV)によりハンセン病の感染経路を解明するため、研究室維持株についてその多型性を調べたうえで、インドネシア北マルクの、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-RVによる遺伝子型別を行い、個々の住居に同居する住民のそれぞれの遺伝子型の分布を調べた。また家族内接触間感染と推定される症例の遺伝子型を比較した。

ハンセン病に対する疾患感受性を規定する免疫遺伝学的要因を明らかにするために、LL型ハンセン病患者、TT型ハンセン病患者および健常者を被験者として、*IFNG*および*IL-12RB2*制御領域における多型解析ならびに各アレルの分布とIFN- γ 産生性およびハンセン病型との相関性の解析を行った。

ホスファチジルセリン合成酵素(PSS)の抗酸菌での機能についてリン脂質合成酵素の欠損株する*Mycobacterium smegmatis*を実験モデルとして検討を行った。それらのリン

脂質の組成分析ならびに抗生物薬に対する感受性を検討した。

ハンセン病の視覚障害について検討するため、療養所入園中の386名（男性203名、女性183名）を対象として診察、検査を行った。視力、眼瞼疾患の有無、角膜病変、角膜内皮細胞、角膜知覚、眼圧、視神経乳頭陥凹比、点眼の使用頻度、眼科手術の既往について検討した。ハンセン病視覚障害に対する手術成績を知るために、ハンセン病視覚障害に対して最近行った白内障手術、緑内障手術、角膜移植術、硝子体手術後の経過について調べた。またハンセン病視覚障害眼に眼表面再建手術の導入を図るために羊膜移植を用いた基礎的動物を行った。

（倫理面への配慮）

研究遂行に当たっては倫理面へ充分配慮した上で実施された。検体採取の提供はその目的、意義を説明のうえ、同意が得られた場合にのみなされた。また個人が特定できるデータは必要最低限とし、関係者のみが理解できるものとした。必要に応じ各分担研究者の所属する機関の倫理審査会の許可を得た。動物実験は実験動物の福祉に注意を払い、法の定めるところおよび所属機関の規定を遵守して行われた。

C. 研究結果

ハンセン病は治療指針の化学療法が終了した時点で、治癒と判定するのが適切との結論に達した。治癒判定の基準と患者への告知、告知の際に注意すべき事項、その後のフォローの必要性などを治癒判定基準としてまとめ、日本ハンセン病学会に提示し、会員の賛意を得て学会誌に公示した。

らい菌の標的酵素はトポイソメラーゼより

ジャイレースが主になることから、後者に選択性の強いニューキノロン剤をハンセン病治療に使用する必要があるとの結論に達した。これに基づいてニューキノロン剤の使用指針案を作成した。

ダブソン耐性*M. smegmatis*を8株分離し、これらの分離株は親株の4~32倍のダブソンMICを示した。*folP*遺伝子断片を増幅し、塩基配列を決定した結果、*folP*構造遺伝子内の変異は全ての株で見られなかった。らい菌*folP*遺伝子断片にランダムに変異を加えたDNA断片で形質転換した*folP*遺伝子欠損大腸菌のうち、ダブソン耐性を示した9株についてその*folP*遺伝子部分の塩基配列を決定した。130、134番のアミノ酸残基等に高い頻度で変異が見られた。

Rifalazilは、0.6mg/kgでヌードマウス足蹠内のらい菌の増殖を完全抑制をした。RifalazilにRFPを凌ぐ強い抗らい菌活性を認められた。SPFXは10mg/kgでらい菌の増殖を完全抑制したが、WQ-3345とWQ-3402は20mg/kgでも不完全抑制であった。WQ-3345の抗らい菌活性はWQ-3402より弱かった。CAMは40mg/kgでらい菌の増殖を完全抑制した。HMR-3647は60mg/kgでも不完全抑制ではあるが、 10^6 以下で強い抗らい菌活性を認めた。

マクロファージはIFN- γ の産生を全く誘導しなかったのに対し、らい菌感染MACDCはらい菌量依存性にCD4陽性及びCD8陽性T細胞を刺激しIFN- γ の産生を誘導した。MACDCは単球由来樹状細胞(DC)に極めてよく似た性状を有していることを示し、またらい菌の感染によりCD1a及びCD83抗原の発現を増強させた。MACDCは、細胞表面らい菌抗原を発現していた。IFN- γ は、マクロファージ表面へのCD1aの発現を誘導しかつCD86抗原の発

現を増強させた。GM-CSFとIL-4は、DCの誘導に不可欠な要素であり、MACDCへの分化誘導にも重要な役割を果たしていた。らい菌感染MACDCのらい菌特異的キラーT細胞に対する感受性を検索すると、らい菌感染マクロファージに比し、より強い細胞障害をうけた。

Buruli潰瘍においては、一般の皮膚潰瘍と比べて細胞反応に乏しく、肉芽組織の出来ない、極めて特殊な形の打抜き潰瘍が形成される。抗酸菌は細胞内外で増殖するが、とくに析出したフィブリンの中に多く見られる。抗酸菌が血管内の単球は認められたことから、菌は血行性に全身に散布される可能性がある。

ほとんどのマウスの末梢神経に異常は認められないが、54日目の一部の末梢神経内に抗酸菌の集塊が数個認められた。この末梢神経内の抗酸菌陽性所見は、*M. leprae*接種マウスと比べると頻度が低く、より大きな抗酸菌集塊を形成していた。

末梢神経皮枝領域の障害の変化と、筋枝領域の障害の変化について、調査期間した。ハンセン病は治癒していると考えられたBL4名の15体肢中、10体肢では表在感覚脱失範囲の明らかな縮小を認めたが、4体肢では拡大しており、1体肢ではほとんど不変であった。LL5例中、ハンセン病が治癒していると考えられた患者3名の12体肢のうち、表在感覚脱失範囲の縮小をみたのは2体肢のみであった。DDS使用中であるが、非活動性ハンセン病であると考えられた1例では、4体肢の全てにおいて僅かながら感覚脱失範囲の縮小を認めた。これに対し、18年間にわたる治療にもかかわらずENLを繰り返している難治性ハンセン病で、現在も治療を継続しているLL型1例においては、2体肢において表在感覚脱失域の著

明な拡大を認めたが、他の2体肢では表在感覚脱失領域はほぼ不変であった。

MB(多菌型)における薬剤の投与率をみると、RFPは48.9%、CLFは38.3%で、いずれも入所者の半数に達していなかった。MDT/WHO(多剤併用療法)の投与率は2.8%しかなかった。PB(少菌型)は89.3%がDDS単独投与で治療を終了していた。MB(1,214人)の再発経験者は35.8%(434人)であった。一方、PB(290人)における再発率は1.4%(4人)であった。MBにおける再発時期をみると、DDS単独服用者の場合は菌陰性化後5-9年間に最も多く、51.3%が出現した。10年後から徐々に発生率は低下し、40年後からの再発は無かった。RFP服用者は菌陰性化後50%が4年以内に、96%が15年未満で発症していた。CLF服用者の場合は、徐々に発生率は低下するが、菌陰性化後20年を経過した者からの再発は無かった。

平成14年(2002年)の新規ハンセン病患者調査を行った。日本人は6名(男3,女3)、うち沖縄県出身者は2名であった。日本人患者は平均43.2歳(5名が60歳未満)、病型は3名がMB(多菌型)であった。小児期ブラジルで生活していた日本人2名は共に60歳未満であった。一方、外国人患者は8名(男5,女3)、ブラジル人5名、フィリピン人2名、ミャンマー人1名であった。平均年齢は36.3歳、病型は全員がMB(多菌型)であった。

メキシコからのらい菌のは25検体中23検体はrpoT遺伝子中に4コピーの6塩基繰り返しを示した。TTC繰り返し配列は長期継代によっても安定していた。一般住民の鼻粘膜より得たらい菌のTTC-RVは5世帯で異なるTTC多型のらい菌が分布することが示された。2例の父子関係にある感染例のうち

1組のTTC-RVそれぞれ父子共に10コピーであり同一型であったが、他の1組は子供からの菌が10コピー、父親のものが18コピーであり異なる遺伝子型が示された。*IFNG*の制御領域を含む-617番目から+71番目までの領域の多型性を調べたが、同領域にSNPsを検出するに至らなかった。*IL-12RB2*制御領域を含む-1254番目から+99番目までの領域の多型性を調べた結果、の計12のSNPsを検出した。これらSNPsを含む対立遺伝子それぞれをアリル2とした。*IL-12RB2*遺伝子上のSNPsの有無によってグループ分けを行い、各群におけるIL-12存在下での活性化T細胞が産生するIFN- γ 量を比較したが、各SNPsにおいてアリル2キャリア由来T細胞のIFN- γ 産生量とノンキャリア由来T細胞の間に有意差は認められなかった。*IL-12RB2*遺伝子上のSNPsそれぞれについて、各病型のハンセン病患者におけるアリル2の保有頻度を比較した結果、1)すべてのSNPsにおける検出頻度は、患者と健常者との間において差はなかった、2)患者を病型によって分類した場合、-1036A/Gおよび-659G (del)のアリル検出率は、L型患者の方がT型患者に比べ有意に高いことがそれぞれ分かった。

PSS遺伝子が破壊された株は37°Cでは増殖速度が遅いが、*mc*¹ 155とほとんど変わらなかった。PSS破壊株ではPEが全く観察されなかった。また、破壊株では、PE存在しないためリン脂質の構成が変化し、相対的にPIの含量が増加していた。破壊株、補完株及び*mc*¹ 155についてDisk法で菌の抗微生物薬に対する感受性を調べた。オフロキサシン (OFLX) に対しては3株とも阻止円の大きさは変わらなかったが、クラリスロマイシン (CAM) では、

欠損株では阻止円が大きくなり菌の感受性が増大していることが示唆された。最小発育阻止濃度 (MIC) を測定したところOFLXでは各株ともMICは変化なかったが、CAMとRIFでは、PSS欠損株でMICの低下が認められ、PSS遺伝子を補完株では親株の*mc*¹ 155とほぼ同じMICであった。

眼科検診における視力検査の結果は視力0.1未満の患者割合が、右眼17.7% (77/379眼)、左眼14.1% (54/384眼) と高い傾向にある。眼瞼疾患では麻痺性兔眼症が非常に高い割合で存在し、角膜病変は、角膜びらん、角膜混濁、角膜菲薄化、角膜血管進入で、いずれも多く見られた。眼圧は、平均眼圧が右眼12.0mmHg、左眼12.2mmHgであった。点眼の使用頻度は高く、角膜保護剤、人工涙液、緑内障点眼薬、抗菌薬、副腎皮質ステロイド剤が使用されていた。眼科手術既往の割合は、58.0% (127/219眼) と高い値を示した。ハンセン病視覚障害に対する手術成績は以下のとおりであった。白内障手術：術式の内訳は超音波乳化吸引術+眼内レンズ挿入術、超音波乳化吸引術、水晶体囊外摘出術+眼内レンズ挿、眼内レンズ二次挿入術であった。術後の視力低下をきたす症例はなく、多くの症例で視力改善を得た。緑内障手術：術式は、マイトマイシンC併用線維柱帯切除術、線維柱帯切除術+白内障手術、非穿孔性線維柱帯切除術を選択した。1例を除き眼圧の低下が得られた。術後経過において、眼圧コントロールの良好な症例が6眼、コントロール不良な症例が2眼で、視野変化は進行のないものが7眼、あるものが1眼あった。角膜移植術：術式は全層角膜移植術、深層角膜移植術、自己角膜回転移植術であった。術前後の視力変化は1眼を除き視力低下はなか

った。術後合併症としては角膜移植片不全、角膜混濁があった。硝子体手術：

白内障手術＋硝子体切除術、硝子体切除術を行った。眼表面再建手術・緑内障手術の組み合わせについての動物実験：羊膜移植眼では、結膜を剥がしやすく羊膜と強膜との癒着も少なく、簡単に輪部まで剥離できた。濾過胞の形成は羊膜移植眼の方が良好であった。組織学的にも結膜下のfibrosisや炎症細胞の浸潤は羊膜移植眼の方が少なかった。

D. 考察

今回明らかにした「治癒判定基準」は治癒の概念を明確にし、化学療法を終了後の診療について、治療者にも患者にもはっきりした指針を与えた。ハンセン病は治癒後も後遺症や合併症に注意をはらう必要があることを認識してもらうことも、この治癒判定基準作成のねらいの一つである。活動性患者の薬剤耐性検査から、スルホン剤やリファンピシンへの耐性が増加し、オフロキサシン (OFLX) への耐性も生じた多剤耐性患者がすでに現れていることが明らかになった。らい菌の主な標的酵素であるジャイレースに対しては、広く用いられているOFLXより、ガチフロキサシン (GFLX) やスパルフロキサシン (SPFX) の方が選択性が強く、臨床効果も優ると考えられる。

この研究班で作成したニューキノロン剤の使用指針を徹底させ、治療指針を改定していくことが今後の課題となる。

薬剤耐性に対応するため臨床から新規薬剤の開発が求められている。今回ヌードマウス足臍法で検討の結果からRifalazilは、RFPより強い抗らい菌活性を認めた。またシプロフロキサシン耐性菌に抗菌活性を示すWQ-33

45とWQ-3402はOFLXと第一次標的酵素が相違すると考えられること、またエリスロマイシン耐性菌に抗菌活性を示すケトライドHMR3647に強い抗らい菌活性を認めた。以上のことからRifalazil,WQ-3402, HMR-3647は、薬剤耐性患者に対する治療薬としての可能性を示唆した。

ダブソン耐性を示す*M. smegmatis* 株の*folP*構造遺伝子には変異は見られなかった理由として*folP*遺伝子の発現調節領域における変異により*folP*遺伝子産物であるDHPSの発現量が上昇している可能性が考えられる。また、*M. smegmatis*はらい菌と比較してゲノムサイズが大きく、より多くの代謝系遺伝子を持つため、その他のメカニズムによりダブソン耐性が生じたのかもしれない。一方、*folP*欠損大腸菌を用いて調べた結果、53番、55番以外のアミノ酸に関しても変異が見られたことから、これらの変異の見られた残基に関してもダブソン耐性に影響を与えることが示された。らい菌は人工培地による培養が不可能であり、一般に行われる薬剤感受性試験が適用できない。迅速発育性抗酸菌の遺伝子組換えにより、ハンセン病治療薬の標的となる因子についてらい菌とまったく同じものを有するモデル菌を作製し、遺伝子変異と薬剤耐性との関係を調べることは、薬剤耐性らい菌の早期診断に関して大変有用であると考えられる。

マクロファージとDCは生体内にあって異なる作用を示し、両者がお互いの弱点を補いながら生体防御にあたっている。しかしながら、らい菌感染症においては、DCはT細胞の活性化を誘導するために大量の菌が感染する必要があることを報告し、マクロファージではT細胞を効率よく活

性化し得ないことを報告してきた。今回、らい菌感染マクロファージを IFN- γ 、GM-CSF、IL-4、LPS あるいは CD40L を用いて DC 様細胞に分化させると、少量の菌が感染した場合においても効率よく T 細胞を活性化することを示した。また、この形質転換したマクロファージではキラー-T 細胞により容易に殺戮されたことから極めて重要な生体防御反応を惹起し得る可能性を有しているものと考えられた。

今回観察した末梢神経内の抗酸菌集塊は、ハンセン病と Buruli 潰瘍との類似性を示唆する所見だと考えられる。末梢神経内における *M. ulcerans* の宿主細胞については電顕的検索を行わないと確定はできないが、おそらくシュワン細胞ではなくマクロファージであろうと推測される。ハンセン病との病態の比較検討のために、これらの神経内の抗酸菌の局在を明らかにする必要があると考えられた。

ハンセン病による末梢神経障害は依然その機序は不明であり、神経障害に起因する不可逆性の四肢機能障害などの後遺症は、解決すべき大きな問題として残っている。一方、ケモカインは特定の白血球の組織への浸潤を誘導することにより、生体防御において重要な働きをするとともに、種々の神経変性疾患の病態形成においても重要な役割を果たしていることが明らかにされつつある。末梢神経系においても、今回検討を加えた、ケモカインの MIP-1a, MIP-1 β , MCP-1, RANTES は、神経損傷時、自己免疫性神経炎等の病態においての変動が明らかにされている。今回らい菌感染時にのみシュワン細胞より MIP-1a の発現誘導が見られることを初めて示したが、MIP-1a の神経系における役割は明らか

にされていない。今後、らい菌感染時における MIP-1a の発現誘導の意義、特にハンセン病の神経障害の要因となりうるか否か検討を加え、そして最終的にはらい菌感染シュワン細胞が産生する因子の発現制御による、ハンセン病性末梢神経炎の新しい治療や予防戦略の構築を試みる。

ハンセン病の治療例においては、末梢神経障害による表在感覚脱失の範囲が縮小するが、その回復の程度はハンセン病の病型によって大きく異なっていることが明らかとなった。LL においては末梢神経の軸索再生が生じにくくなっているのに対し、BL においては軸索再生の能力が比較的良好に保たれている可能性があると言える。

BL の末梢神経障害における表在感覚脱失領域は、体肢の一部に限局しているものが多く、表在感覚脱失領域の縮小は、このような限局した表在感覚脱失領域の近位部とともに、体肢末端部からも生じている。このことは、皮枝の軸索再生が周辺感覚正常領域の軸索から生じているのではないことを示しており、本病型においては、末梢神経の病変部位において、再生能力を有する軸索が残存していることを示していると言える。これに対し、LL 型でハンセン病が治癒しているにもかかわらずこれらの表在感覚脱失領域に縮小が見られないことは、この領域に分布する末梢神経皮枝の、病変部位における軸索破壊の程度は極めて高度であり、再生能力を有する軸索がほとんど残存していないことを示している。この点において、LL と BL における末梢神経病変の成り立ちには大きな質的違いがあると考えられる。

ハンセン病の治療例においては、末梢神経障害による表在感覚脱失の範囲が縮小するが、

その回復の程度はハンセン病の病型によって大きく異なっていることが明らかとなった。BLにおいては15体肢中10体肢に回復が見られたのに対し、LLにおいては12体肢中2体肢にしか表在感覚脱失領域の縮小は見られず、逆の半数の体肢においては表在感覚脱失領域の拡大を認めた。このことは、両病型における末梢神経の病態が異なっていることを示唆している。すなわち、LLにおいては末梢神経の軸索再生が生じにくくなっているのに対し、BLにおいては軸索再生の能力が比較的よく保たれている可能性があると言える。

BLの末梢神経障害における表在感覚脱失領域は、体肢の一部に限局しているものが多く、左右非対称であるのが普通である。表在感覚脱失領域の縮小は、このような限局した表在感覚脱失領域の近位部とともに、体肢末端部からも生じている。例えば前腕から手全体にかけて表在感覚脱失の見られるような場合、表在感覚は近位端と同時に手指末端や手掌からも回復し、手背のみに限局するようになる。このことは、皮枝の軸索再生が周辺感覚正常領域の軸索から生じているのではないことを示しており、本病型においては、末梢神経の病変部位において、再生能力を有する軸索が残存していることを示していると言える。

これに対し、LLにおける表在感覚脱失領域は左右対称であり、体肢から体幹にかけて広範囲におよんでいる。ハンセン病が治癒しているにもかかわらずこれらの表在感覚脱失領域に縮小が見られないことは、この領域に分布する末梢神経皮枝の、病変部位における軸索破壊の程度は極めて高度であり、再生能力を有する軸索がほとんど残存していな

いことを示している。この点において、LLとBLにおける末梢神経病変の成り立ちには大きな質的違いがあると考えられる。

ハンセン病の治癒例においては、末梢神経障害による表在感覚脱失の範囲が縮小するが、その回復の程度はハンセン病の病型によって大きく異なっていることが明らかとなった。BLにおいては15体肢中10体肢に回復が見られたのに対し、LLにおいては12体肢中2体肢にしか表在感覚脱失領域の縮小は見られず、逆の半数の体肢においては表在感覚脱失領域の拡大を認めた。このことは、両病型における末梢神経の病態が異なっていることを示唆している。すなわち、LLにおいては末梢神経の軸索再生が生じにくくなっているのに対し、BLにおいては軸索再生の能力が比較的よく保たれている可能性があると言える。

BLの末梢神経障害における表在感覚脱失領域は、体肢の一部に限局しているものが多く、左右非対称であるのが普通である。表在感覚脱失領域の縮小は、このような限局した表在感覚脱失領域の近位部とともに、体肢末端部からも生じている。例えば前腕から手全体にかけて表在感覚脱失の見られるような場合、表在感覚は近位端と同時に手指末端や手掌からも回復し、手背のみに限局するようになる。このことは、皮枝の軸索再生が周辺感覚正常領域の軸索から生じているのではないことを示しており、本病型においては、末梢神経の病変部位において、再生能力を有する軸索が残存していることを示していると言える。

これに対し、LLにおける表在感覚脱失領域は左右対称であり、体肢から体幹にかけて広範囲におよんでいる。ハンセン病が治癒し

ているにもかかわらずこれらの表在感覚脱失領域に縮小が見られないことは、この領域に分布する末梢神経皮枝の、病変部位における軸索破壊の程度は極めて高度であり、再生能力を有する軸索がほとんど残存していないことを示している。この点において、LLとBLにおける末梢神経病変の成り立ちには大きな質の違いがあると考えられる。

全国の入所者の約35%に相当する人数をもって、入所者の服薬・再発状況を推測した。RFP、CLF、MDTの再発率は各々4.1%、2.7%、0%であった。しかし、調査対象者各々の78%、74%、94%が菌陰性化後20年未満であるので、確定的な再発率とは言えない。DDS単独投与の時代が、1970年頃にRFPやCLFの投与が開始されるまで、20年間も続いたためにMBの約半数(49.5%)はDDSのみの投与で治療を終了していた。彼らの中からは今後も再発が予測されるため、何らかの予防策が必要である。RFP及びCLF服用者の場合は菌陰性化後20年を過ぎると安全圏になることが推定された。MBにおけるRFPやCLF投与率は患者の半数に達していない。しかも、日本ではハンセン病の治療はWHO/MDTの恩恵を受けた者が極めて少ないことを示している。現在の再発状況及び今後の予測から考えて何らかの対応が必要である。RFPやCLFの使用のみならず、日常の感染症対策に使用されるOFLX・SPFX・MINO・CAM等の効果も期待できる、と考える。

ハンセン病の動向調査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。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动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ける新規患者の現状

から、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。1993年から入力したデータベースは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。ハンセン病の診察は殆どが皮膚科医によることから、新患の全例把握を目標にするためには、皮膚科医を対象に啓発すると共に、ハンセン病を診療する機会のある整形外科医、神経内科医などへの働きかけも必要である。在日外国人は新患の約半数以上を占めている。日本における将来の労働力不足が予想され、外国人患者の予測をする必要がある。

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し、それは過去の人類の移動に伴って形成されたことが知られている。メキシコより得たらい菌は全25株中23株が4型であり、南米におけるらい菌の分布とは著しく異なっており、モンゴロイドの子孫が分布するこれらの地域にでもその分布するらい菌の由来が異なることが推察された。今後、中米各国での分布について詳しく検討することによりこの地域でのハンセン病の拡散の歴史的な経過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長期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ているが、家族内濃厚接触が主たる感染様式ではないことが示唆する事実も多く知られている。本研究での同一住居内での異なる遺伝子型のらい菌の分布、親子間での異なる遺伝子型のらい菌の感染例はハンセン病の感染様式として、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あるはそのほかの感染源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を示した。結論を得るには、更なる検討が必要と思われる。

L型ハンセン病患者が示すIL-12刺激に対するIFN- γ 低産生性の原因を*IFNG*および*IL-12RB2*の各遺伝子の制御領域の多型に求めた作業仮説に基づき、それぞれの領域のアリル分布を調べた。しかし、本研究で対象とした全被験者において*IFNG*の制御領域の多型を検出できなかった。このことから、L型ハンセン病患者が示すIL-12刺激に対する低IFN- γ 産生性、さらにはハンセン病に対する感受性の個体差および病型成立機序において、*IFNG*の制御領域の多型という直接的な原因によるものではないことが示された。一方、*IL-12RB2*は、その遺伝子発現量の違いによってハンセン病患者の病型成立機序に関与することが報告されている。本研究において1) *IL-12RB2*制御領域を含む領域に複数の多型が存在すること、2) さらに特定のSNPsは、L型患者においてその保有頻度がT型患者に比べて有意に高いことを示した。このことは、上記報告を免疫遺伝学的な観点から裏付けるものとなるかもしれない。

近年、*IL-12RB2*の転写制御領域の解析から、SP-1結合部位を含む-61番目から-151番目の領域およびさらに上流の-404番目から-591番目の領域が*IL-12RB2*遺伝子の発現に大きく影響することが明らかとなった。本研究で検出することに成功したSNPsにおいてそれらの領域に存在するものは、-569A/C、-558

T/C、-551T/C、-465A/G、および-132(Ins)であった。なかでも-465A/G SNPsのアリルは、L型患者に多く検出される傾向にあったことから、-465A/G SNPsは*IL-12RB2*の発現を左右し、ハンセン病の病型成立機序に対して何らかの影響を与えるものであるかもしれない。また、本研究においてL型患者に有意に多く検出した-1036A/G、-1024A/Gおよび-659G(del) SNPsは-591番目からさらに上流に存在する。これらSNPsが*IL-12RB2*発現にどのような影響を与えるかについて解析を行なう予定である。

PSS自体は菌の生存に必須なものでないという結論が得られた。調べた限りPSS欠損によって増殖能が低下するなどの影響はほとんど観察されなかった。しかし、欠損株のリン脂質の構成は、用いた mc^2 155のものと大きく異なり、PEが全く検出されなかった。このことは、抗酸菌においてPEの合成は、脱炭酸酵素によってPSから合成されるという経路を介していること、PEの不足分はPIやホスファチジルイノシトールマンノシドの含量が増大し、補うことによって菌の増殖能が維持されることが明らかになった。

一方、抗微生物薬に対するMIC値を比較すると薬剤によって反応が異なるがCAMとRIFでPSS欠損株のMICが低下した。このことは、これらの薬物に対する耐性菌にPSSの酵素活性阻害薬を同時に投与すれば、菌の薬剤感受性が上昇し、薬剤の殺菌あるいは静菌効果を期待できることを示唆している。しかし、OFLXではこのような効果が観察されなかった。そのため、PSSの阻害薬がすべての抗微生物薬の耐性菌に対して効果ないことがわかったので、今後、PSS欠損による菌の薬剤感受性の上昇効果のメカニズムを詳細に

検討する必要がある。

眼科検診と手術成績について検討した結果、視力0.1未満の者は入所者のうちの約15%を占め、ハンセン病での視覚障害者の多さが窺われた。また、兎眼が30%以上にも達し、それに伴い角膜障害を有する割合が非常に高くなっていた。緑内障に関しては、高眼圧者は少数であった。しかし、視神経乳頭陥凹比が0.8以上の方が10%程度存在するので、今後は視野検査による精査を行う必要である。手術治療については様々な術前問題点はあるものの、白内障や硝子体手術は十分な視力回復を得ることのできる有効な治療法であった。虹彩炎など眼内の炎症が落ち着いている状態であれば、手術による悪影響は少ないと考えられた。また緑内障手術や角膜移植術についても視機能維持に有用であった。しかし、ハンセン病による眼疾患では、兎眼による角膜障害が最も大きな問題として残っており、兎眼を解決できないときは、手術の長期予後が不良になる。

緑内障評価においては視野計測が不可欠であるが、ハンセン病患者は垂手や鷲爪手など手指が不自由で、検査用のスイッチが押せずに視野測定が正確にできないので、診断や治療に支障をきたしている。そこで視野計をスイッチに代わり音声に反応するように改良し、臨床応用する予定である。角膜移植については、今後は眼表面疾患や角膜混濁など視機能回復を目指した治療が必要である。国内提供角膜の深刻な不足のため、移植角膜の確保という大きな問題がある。また、眼表面疾患患者には羊膜を使用した眼表面再建術を試みる予定である。

E. 結論

治療戦略に関する研究：1. 専門施設および一般医療施設でのハンセン病診療のために、治療指針による治療終了後の治癒判定とフォローを示す治癒判定基準を明らかにした。活動性の患者に薬剤耐性が多いことから、濫用されるニューキノロン剤の使用指針を提示した。2. ダブソン耐性*M. smegmatis*の*folP*構造遺伝子には変異が見られなかったことから、その発現調節領域の変異か、または他の機構によるダブソン耐性機構が示唆された。また大腸菌を用いた解析から、既に知られている53、55番以外のアミノ酸残基の変異によってもダブソン感受性が影響を受けることが示唆された。3. ヌードマウスの足蹠内に接種したら菌の増殖をRifalazilは0.6mg/kgで完全抑制した。WQ-3345, WQ-3402は20mg/kgでは不完全抑制であった。HMR-3647は60mg/kgで強い抗らい菌活性を示した。4. らい菌感染マクロファージを樹状細胞様に形質転換することは、らい菌に対する生体防御反応を高め、かつ免疫療法の開発に有効な手段になるものと想定された。

末梢神経機能障害に関する研究：1. 実験的マウスBuruli潰瘍における病理所見とくに末梢神経病変の有無について検討したところ、ヒトのBuruli潰瘍に見られる組織像と類似した病変が見られた。また、一部の末梢神経内に抗酸菌の集塊が認められた。しかし、抗酸菌陽性の末梢神経は、*M. leprae*接種マウスと比べると出現頻度が低かった。2. らい菌の感染に伴い、-ケモカインMIP-1aが特異的にシュワン細胞より誘導されることを見いだした。3. ハンセン病の治癒患者における表在感覚脱失範囲の縮小傾向は、BLとLLでは大きな違いがあり、BLの治癒例では約2/3で縮小が見られるのに対し、LLでは1/

6にしか縮小が見られなかった。このことから、BLの末梢神経病変においては、再生可能な軸索が、LLに比してより多く残存していると考えられた。

分子疫学とハンセン病発生動向調査ならびにシステムの構築: 1. 国内5カ所の国立ハンセン病療養所において、再発状況を調査した。

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4%までであり、菌陰性化後20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が困難な日本においては、新しい薬剤の組み合わせによる予防対策が必要である。2. 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。

3. ハンセン病の歴史的伝播の解明をするために各地のらい菌の型別を行った。メキシコ合衆国に分布するらい菌は4型が多いことが明かとなりラテンアメリカ諸国においては由来をことにするらい菌が分布することが明らかとなった。ハンセン病流行地域の住民の鼻粘膜上に存在するらい菌のTT C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かとなり、家族内濃厚感染以外の感染例の存在を示した。

ハンセン病の病態、らい菌および眼科治療に関する研究: 1. L型ハンセン病患者が示

すIL-12刺激に対する低IFN- γ 産生性は*IFNG*および*IL-12RB2*の各遺伝子の制御領域の多型によるものであるという作業仮説に基づき、それぞれの領域のアリル分布を調べた。その結果、1) 患者集団において*IFNG*の制御領域の多型は存在しないこと、2) *IL-12RB2*に複数のSNPsを検出したものの、それらSNPs保有の有無によってIL-12存在下での活性化T細胞が産生するIFN- γ 量に差がないことが示された。しかし、-1036A/Gおよび-659G(del)のアリル検出率は、L型患者の方がT型患者に比べ有意に高いことから、これらのSNPsがハンセン病の病型形成機序に何らかの影響を与えるものであることが示唆された。2. らい菌でのPSSの機能を明らかにするために*M. smegmatis*をモデルとして遺伝子破壊株の作製を行った。PSS遺伝子を欠損させても菌は標準株と同様に増殖することがわかった。しかし、欠損株では、CAMやRIFに対するMICが低下していることからPSSの阻害薬とこれら薬剤を併用することによって、耐性菌に関しても殺菌、静菌することが可能であることが明らかになった。3. ハンセン病での視覚障害者は多く、兎眼が30%以上にも達し、それに伴い角膜障害を有する割合が非常に高くなっていた。ハンセン病の眼疾患は、眼科医療レベルの向上に伴い、薬物や手術の治療成績は大きく改善していた。しかし、様々な身体障害を持つハンセン病患者に適した手術治療や検査法はまだ十分に行われておらず、今後は新しい検査機器の開発や手術治療が必要である。羊膜を使用した緑内障手術は有用である可能性が示された。

F. 健康危機情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 並里まさ子、後藤正道、儀同政一、細川篤、杉田泰之、石井則久、長尾榮治、尾崎元昭：ハンセン病治癒判定基準。日本ハンセン病学会誌。71：235-238、2002
- 2) Maeda Y., Gidoh M. and Makino M.: Induction of Type 1 Cellular Immunity by *Mycobacterium leprae* Derived Antigens. *Infection and Immunity* (in press, 2002).
- 3) Kawamura, M., T. Naito, M. Ueno, T. Akagi, K. Hiraishi, I. Takai, M. Makino, T. Serizawa, K. Sugimura, M. Akashi, and M. Baba. Induction of mucosal immunity following intravaginal administration of inactivated HIV-1-capturing nanospheres in mice. *J. Med. Microbiology*, 66:291-298, 2002.
- 4) Maeda, Y., M. Makino, D. C. Crick, S. Mahapatra, S. Srisungnam, T. Takii, Y. Kashiwabara, and P. J. Brennan. Novel 33-Kilodalton Lipoprotein from *Mycobacterium leprae*. *Infect. Immunity*, 70(8):4106-4111, 2002.
- 5) Shimokubo, S., S. Wakamatsu, Y. Maeda, M. Baba, and M. Makino. 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.
- 6) Hashimoto, K., Y. Maeda, H. Kimura, K. Suzuki, A. Masuda, M. Matsuoka, and M. Makino. *Mycobacterium leprae* Infection in Monocyte-Derived Dendritic Cells and Its Influence on Antigen-Presenting Function. *Infect. Immunity*, 70(9):5167-5176, 2002.
- 7) Umemura, M., H. Nishimura, T. Yajima, W. Wajjwalk, T. Matsuguchi, M. Takahashi, Y. Nishiyama, M. Makino, Y. Nagai, and Y. Yoshikai. Overexpression of interleukin-15 prevents the development of murine retrovirus-induced acquired immunodeficiency syndrome. *FASEB*, 16:1755-1763, 2002.
- 8) Nomaguchi, H., T. Mukai, F. Takeshita, M. Matsuoka, Y. Maeda, T. M. Aye, N. Jahan, Y. Yogi, M. Endo, Y. Sato, and M. Makino. Effect of hsp65 DNA vaccination carrying immunostimulatory DNA sequences (CpG motifs) against *Mycobacterium leprae* multiplication in mice. *Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.*, in press, 2002.
- 9) 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.
- 10) 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, 2002
- 11) 後藤正道:ハンセン病(日本人の貢献). 日本内科学会雑誌 91 (10) :2899-2902 (2002)
- 12) 後藤正道:太平洋の島々におけるハンセン病. 南太平洋地域調査研究報告 No.36、鹿児島大学多島圏研究センター、鹿児島, 43-52 (2002)
- 13) 後藤正道、尾崎元昭:ハンセン病学会サテライトセッション・第12回症例検討会報告. 日本ハンセン病学会雑誌 71 (3) : 269-270, 2002
- 14) 後藤正道、北島信一:ハンセン病治療指針. 日本臨床2003年増刊「新世紀の感染症学」III. グローバル時代の感染症治療法

2. 治療指針 (印刷中)

- 15)石井則久：ハンセン病。医学の歩み 200：252-254,2002.
- 16)細川 篤、屋宜宣武、池宮あや乃、稲福寿史、稲福和宏、丸野元美、野中薫雄、石井則久：沖縄県地方のハンセン病—病型診断が難しい境界群症例—。沖縄医学会雑誌 40：47-51, 2002.
- 17)石井則久、小原安喜子、尾崎元昭、熊野公子、杉田泰之、並里まさ子、野上玲子、細川 篤、牧野正直、佐々木 津：ハンセン病新規患者の統計解析 (1993年-2000年)。日ハンセン会誌, 71: 223-233, 2002.
- 18)石井則久：細菌感染症の日常診療。Visual Dermatol 1: 896-899, 2002.
- 19)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.
- 20)石井則久：知覚異常を愁訴とする皮膚疾患。皮膚疾患診療実践ガイド (宮地良樹、古川福実編集), p40, 文光堂 (東京), 2002.
- 21)石井則久：細菌検査法。皮膚疾患診療実践ガイド (宮地良樹、古川福実編集), pp96-97, 文光堂 (東京), 2002.
- 22)石井則久：ハンセン病。皮膚疾患診療実践ガイド (宮地良樹、古川福実編集), pp509-510, 文光堂 (東京), 2002.
- 23)石井則久：抗・抗酸菌剤。今日の皮膚疾患治療指針 (斎田俊明、塩原哲夫、宮地良樹、渡辺晋一編集), pp204-206, 医学書院 (東京), 2002.
- 24)石井則久、佐々木 津、杉田泰之：ハンセン病。やさしい皮膚免疫学 (西岡清編集), pp250-260, 医薬ジャーナル (大阪), 2002.
- 25)並里まさ子、東正明、松岡正典、柏原嘉子、小川秀興：ハンセン病の治療における薬剤耐性 —国内ハンセン病療養所における再発例での検討—。医療 56 巻 6 号 331- 337 2002
- 26)松岡正典：ハンセン病の国際協力における基礎研究の役割とそのあり方。日本ハンセン病学会雑誌71巻3号197-199 2002
- 27)Soga Y, Nishimura F, Ohyama H, Maeda H, Takashiba S, Murayama Y. Tumor necrosis factor-alpha gene (*TNF- α*) -1031/-863, -857 single nucleotide polymorphisms (SNPs) are associated with severe adult periodontitis in Japanese. J. Clin. Periodontol. in press (2003).
- 28)Matsushita S, Tanaka Y, Tabata H, Matsuoka T, Ohyama H, Nakashima T. Combinatorial peptide library for the analysis of antigen recognition by T cells. Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening 5: 551-563, 2002.
- 29)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 17, 175-181, 2002.
- 30)Matsushita S, Tanaka Y, Ohyama H, Matsuoka T, Nakashima T. Application of combinatorial chemistry for the identification of peptide ligands recognized by T cells. Recent Research De