

策医療呼吸器ネットワークを利用した多種の多剤耐性結核菌の RFLP 解析等による多剤耐性結核菌院内感染・集団感染の予防・診断法の開発の解明を目的とした。

B. 研究方法

1. 多剤耐性結核性菌症で、既存の肺病変の有無は問わない。原則、説明と同意の可能な症例を対象とするが、本人に説明と同意が不十分であると客観的に判断される場合、本人とともに代諾者(保護者、家族)の同意を得る。呼吸器ネットワーク関連施設等で試料提供施設を追加していくことにより、最終的に 100 例～200 例の集積を目標とする。説明文書、同意文書を用いて、インフォームド・コンセントを取得し、EDTA 採血にて 7ml 採取し、理化学研究所に 7ml を 1 本送り DNA、血漿、必要に応じリンパ球を保存する。保存された DNA で遺伝子解析を行い、血漿で蛋白等の発現を確認する。理化学研究所での遺伝子解析は主として、肺の感染防御、免疫応答に関係する遺伝子群について、その遺伝子配列の個人差(遺伝子多型)を明らかにして、患者集団と健常集団とで比較検討し、それら遺伝子多型が疾患発症や疾患の難治性に関わる度合いを明らかにする(候補遺伝子アプローチ)。100 例の症例の集積が達成された場合、候補遺伝子アプローチに加え、全ゲノム上に分布する SNP ないし多型性を有するマイクロサテライトを遺伝マーカーとして(3 万マイクロサテライトマーカー)、統計学的に疾患群に関係の深い遺伝子領域を全染色体上から網羅的かつ段階的に絞り込む、全ゲノムアプローチを展開し、最終的に疾患と関連する遺伝子の多型を見いだす。本研究の遺伝子解析の対照となる健常人については、理化学研究所にてすでに同意のもとに得られた血液試料から得られ、連結不可能匿名化された

検体の DNA を用いる。新たに対照を追加する場合は、文書による同意を得た後、血液試料を集積する。

2. granulysin の測定は抗 granulysin 抗体(ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体)を用いて行った。Ksp37 測定も Ksp37 抗体を用いて解析した。
3. TLR2(-/-)マウス、TLR4(-/-)マウス及び MyD88(-/-)、SR (-/-)マウス、Lox(-/-)マウス等を多剤耐性結核菌を用いて解析した。
4. 1991 年から 1997 年までの結核患者 2331 例中多剤耐性結核患者 108 例及び、これらの多剤耐性結核菌を用いて薬剤感受性を解析した。
5. 多剤耐性結核に対する活性化自己 T 細胞を 1×10^{10} 個、6 回投与して治療を試みた。
6. 多剤耐性結核菌において IS6110 RFLP にてクラスター形成している菌ならびに、感受性菌においてクラスター形成をしている菌を中心に VNTR 解析を行った。VNTR は、ETR プライマーならびに MIRU プライマーの計 16 プライマーを用いて PCR 反応を行った。PCR 生成物は 2%アガロースゲルにて電気泳動を行い検出したバンド長から反復配列を決定した。
7. 再感染を含む多剤耐性結核の院内集団感染事例の多剤耐性結核菌の RFLP 解析を行った。

C. 研究成果

- (1) 本邦の大多数の多剤耐性結核患者を診察している国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワーク〔国療近畿中央(岡田、鈴木) 東京病院(四元)、福岡東(原)、愛媛(西村)、刀根山(前倉)、山陽(中田)、東埼玉(川城)と大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター(露口)〕を利用したリンパ球を用いた新しい技術 SNPs 解析法による多剤耐性結核の診断

法を開発するとともに、新しい治療法を開発する具体的な project の検討が森亨班坂谷分科会の会議でなされた。すでに理化学研究所（京大教授）白川太郎博士との共同研究で行っている。すでに当国立療養所療養所近畿中央病院及び国立療養所愛媛病院倫理委員会で承認された。リンパ球検体（多剤耐性結核患者末梢血 7ml）約 10 例及び、薬剤感受性結核患者健康人の検体を理化学研究所（京大教授）白川太郎博士（SNPs 解析）に送付した。

- (2) MDR-TB 患者の T 細胞免疫機構を解析し結核菌殺傷蛋白（granulysin に対するモノクローナル抗体をすでに作製し MDR-TB ではこの granulysin 低下が著明に認められた）の低下を明らかにした。
- (3) MDR-TB 菌の RFLP 解析により、多剤耐性結核菌を多くの人に感染させるスーパープレッダー多剤耐性結核患者の存在を発見した。

すなわち、初発患者は 56 歳男性の初回多剤耐性肺結核で、INH と RFP 以外に多くの薬剤に耐性を示している。巨大空洞があり、咳も強いため多量排菌が続いていた。この患者から 2 つの病院で、患者家族 1 名、担当した看護師 2 名、接触のあった全剤感受性結核で治療中であった入院患者 2 名に後に多剤耐性結核が発症した。全員から検出した結核菌の薬剤感受性パターンと RFLP パターンが一致し、初発患者から感染・発病した可能性が高いと考えられる。治療中の結核患者に重感染したという点で、従来の多剤耐性結核に対する認識を覆し、今後の患者管理に大きな影響を与える事例と考えられる。

このスーパープレッダー MDR-TB 菌を用いて種々の TLR ノックアウトマウスに感染させた。TLR とスーパープレッダー MDR-TB 菌の免疫機構を解明しつつある。

一方、MDR-TB の新しい迅速診断法として、結核菌内の 16 多型配列部位を用いた VNTR を用いた迅速 genotyping を開発し、大阪における結核菌解析に必要なクラスター抽出能を持つことを明らかにした。

- (4) クラリスロマイシン、ニューキノロンの感受性についても多数症例を集めて検討した。その結果、ニューキノロン薬剤は多剤耐性結核化学療法において大きな役割を果たし、ニューキノロン投与開始時新規併用薬剤が 2 剤以上の条件下では 20 ヶ月累積菌陰性化率は 92.3% に達することを明らかにした。
- (5) 活性化自己 T 細胞輸注療法は、多剤耐性結核例において輸注期間中の培養での菌陰性を達成し、今日まで試みられた新しい治療法としての IFN- γ 吸入療法より優れた治療法の可能性が確認できた。

D. 考察

- (1) 多剤耐性結核患者の SNPs 解析において、前述の 8 病院の研究施設で倫理委員会に提出し、すでに理化学研究所 白川教授に血液検体が送付されプロジェクトが開始された。
- (2) MDR-TB 患者の TB リンパ球の結核菌殺傷蛋白 granulysin の発現測定については、我々が granulysin に対する種々のモノクローナル抗体をすでに作製し、FACS 解析で鋭敏に客観的に測定する方法を開発した。その結果多剤耐性結核患者 CD8⁺T リンパ球の granulysin 発現の著明な低下が認められた。したがってこのアッセイ系を用いた、新しい多剤耐性結核発症の宿主側の促進要因が解明される可能性がある。
- (3) RFLP 解析や VNTR 解析の最新の診断法を用いスーパープレッダー MDR-TB 菌の発現や迅速 genotyping 測定の方法を確立した。このことより迅速な多剤耐性結核患者の同定と治療開始が可能と

なることが示唆された。

- (4) ①SNPs 解析及び②T 細胞免疫機能解析 (特に granulysin) ; 良い治療法がない MDR-TB に対し明確な成果が上がっていない免疫療法や新しい治療法の開発に画期的な進歩・貢献を寄与する。すなわち行政施策への活用・貢献が大である。これらの情報や測定法・治療法は本邦のみでなく世界に提供する用意がある。
- (5) MDR-TB のスーパープレッダー (super-spreader) の発見は多剤耐性結核患者の個室化等の行政施設に貢献している。VNTR 解析は極めて迅速な診断法となり早急に MDR-TB 患者を識別できる方法となる。これらの成果も行政施策への活用・貢献が大である。したがって、これらも本邦のみでなく全世界に提供する用意がある。

E. 結論

- (1) 多剤耐性結核患者の SNPs 解析 : 本邦の大多数の多剤耐性結核患者を診察している国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワーク〔国療近畿中央(岡田、鈴木)、東京病院(四元)、福岡東(原)、愛媛(西村)、刀根山(前倉)、山陽(中田)、東埼玉(川城)〕と大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター(露口)を利用したリンパ球を用いた新しい技術 SNPs 解析法による多剤耐性結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発することを目的とした。すでに当国立療養所療養所近畿中央病院及び国立療養所愛媛病院倫理委員会で承認された。リンパ球検体(多剤耐性結核患者 末梢血 7ml) 約 10 例及び、薬剤感受性結核患者健康人の検体を理化学研究所(京大教授)白川太郎博士(SNPs 解析)に送付した。
- (2) 多剤耐性結核(MDR)患者の T 細胞免疫機構を解析し結核菌殺傷蛋白 (granulysin ; この物質に対するモノク

ローナル抗体をすでに作製し MDR-TB ではこの granulysin 低下が著明に認められた)の低下を明らかにした。

- (3) MDR-TB 菌の RFLP 解析により、多剤耐性結核菌を多くの人に感染させるスーパープレッダー多剤耐性結核患者の存在を発見した。Toll-like レセプター (TLR)の免疫監視機構からスーパープレッダーMDR-TB 菌がエスケープする免疫機構が示唆された。一方、MDR-TB の新しい迅速診断法として、結核菌内の 16 多型配列部位を用いた VNTR を用いた迅速 genotyping を開発し、大阪における結核菌解析に必要十分なクラスター抽出能を持つことを明らかにした。さらに我々の今回の VNTR の研究により大阪府内において同一の SM・INH 同時耐性菌の複数感染が起こっており、しかもその中の 3 名が治療の失敗により多剤耐性化していることが判明した。
- (4) クラリスロマイシン、ニューキノロンへの感受性について、多数症例を集めて検討した。その結果、多剤耐性結核化学療法においてニューキノロン薬剤は効果的であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Okada M, Shigeto E, Harada N, Mitarai S, Suzuki K, Inoue Y, Tsuyuguchi K, Sasaki Y, GH Mazurek, Tsuyuguchi I.: Simple and accurate detection of tuberculosis infection in BCG vaccinated individuals using a whole blood interferon- γ assay and the Mycobacterium tuberculosis specific proteins ESAT-6 and CFP-10. Am. J. Resp & Crit. Care Med. (in press) 2004

- 2) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M.: High-Resolution CT of Asbestosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. AJR Am J Roentgenol. 2003 Jul;181(1):163-169.
- 3) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Matsumoto K, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V. Tan, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis Keystone 2003, P93, 335.
- 4) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis FASEB 2003 17(7) C25, 32.9.
- 5) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis. Thirty-Eighth Tuberculosis and Leprosy Research Conference 2003, P191.
- 6) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.V.Tan, E.C.Dela Cruz, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M.: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis . The Awaji International Forum Infection Immunity. 2003, P126.
- 7) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis. The First International Conference on TB vaccines for the world-TBV 2003
- 8) 四元秀毅, 米丸亮, 鈴木克洋, 川辺芳子, 佐々木結花, 豊田恵美子, 山岸文雄, 工藤宏一郎, 倉澤卓也, 伊藤正己, 川城丈夫, 坂谷光則, 毛利昌史: 若年者結核の臨床的検討. 結核 Vol.78 No.8 Page525-53 2003
2. 学会発表
- 1) Masaji Okada, Takao Tanaka, Yoshikazu Inoue, Yuji Takemoto, Shigeto Yoshida, Naoya Ohara, Mariko Naito, Takeshi Yamada, Yasufumi Kaneda, Makoto Matsumoto, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, Yasir Skeiky, Steven Reed, Mitsunori Sakatani: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis. The First International Conference on TB vaccines for the world-TBV 2003
- 2) Okada M, Iwasaki T, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Inanaga Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Watanabe Y, Mori J, Ishizaki K, Yamamoto S, Inoue Y, Matsumura A, Iuchi K, Sakatani M, Kawahara M: Expression and prognostic significance in lung cancer of human tumor-associated antigen RCAS1. American Association for Cancer Research 2003 Annual Meeting 2003.6
- 3) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Matsumoto K, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.dela Cruz, E.V. Tan, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M: Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuber cuculosis Keystone 2003
- 4) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, R.M. Abalos, L.J. Young,

- J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis. Thirty-Eighth Tuberculosis and Leprosy Research Conference 2003.7.21-22
- 5) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.C.Dela Cruz, E.V.Tan, Yasir Skeiky, S Reed, Sakatani M: Novel (Recombinant BCG- and DNA-) Vaccination against Tuberculosis. The First International Conference on TB vaccines for the world-TBV 2003.
- 6) Okada M, Tanaka T, Inoue Y, Takemoto Y, Yoshida S, Ohara N, Naito M, Yamada T, Kaneda Y, Matsumoto M, E.V.an, E.C.Dela Cruz, R.M. Abalos, L.J. Young, J.A. Burgos, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M: Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis . The Awaji International Forum Infection Immunity. 2003.8
- 7) Okada M, Tanaka T, Kita Y, Kuwayama S, Muraki Y, Inanaga Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Watanabe Y, Mori J, Ishizaki K, Matsumoto K, Inoue Y, Matsumoto M, Sakatani M: Novel DNA Vaccination against Tuberculosis by the Augmentation of in vivo Cytotoxic Activity. American Society for Microbiology 2003.5.18-22
- 8) 岡田全司, 田中高生, 鈴木克洋, 井上義一, 露口一成, 喜多洋子, 木藤孝, RothelJim, 露口泉夫, 森亨, 坂谷光則, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 渡邊悠子, 森珠里, 石崎邦子, 松本久美, 岡美穂, 黒川恵理: QF2G(ESAT-6,CFP10)を用いた,新しい結核診断法の開発,及び ESAT-6 peptide 投与 SCID-PBL/hu による生体内免疫応答の解析. 第 78 回日本結核病学会総会 2003.4
- 9) 坂谷光則: じん肺と結核 じん肺結核と関連法令. 第 78 回日本結核病学会総会 2003.4
- 10) 喜多洋子, 田中高生, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司, 桑山, 村木, 稲永, 金丸, 橋元, 高井, 渡邊, 岡田, 森, 石崎, 松本, 岡, 黒川, 吉田栄人, 金田安史, 大原直也, 内藤真理子, 山田毅, ReedS., SkeikyY., GillisS., TanE.V., Cruz E.C.Dela: ヒト結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しい DNA ワクチン開発 Hsp65DNA + IL-12DNA ワクチン. 第 78 回日本結核病学会総会 2003.4
- 11) 井上義一, 田中高生, 喜多洋子, 坂谷光則, 岡田全司, 吉田栄人, 岡美穂, 松本久美, 金丸典子, 稲永由紀子, 村木裕美子, 桑山さち子, 高井寛子, 石崎邦子, 森珠里, 黒川恵理, 岡田知佳, 渡邊悠子, 山田毅, 大原直也, 内藤真理子, Reed Steven, Skeiky Yasir, Gillis Steven: 結核に対するリコンビナント BCG ワクチン投与マウスの病理形態学的検討 第 78 回日本結核病学会総会 2003.4
- 12) 田中高生, 喜多洋子, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 渡邊悠子, 岡田知佳, 森珠里, 石崎邦子, 松本久美, 岡美穂, 黒川恵理, 吉田栄人, 金田安史, 大原直也, 内藤真理子, 山田毅, 松本壮吉, ReedSteven, SkeikyYasir, GillisSteven: 新しい結核ワクチンの開発と ELISPOT assay(自動解析)を用いた T 細胞活性化によるワクチン効果の解析. 第 78 回日本結核病学会総会 2003.4
- 13) 岡田全司, 田中高生, 吉田栄人, 大原直也, 内藤真理子, 山田毅, 金田安史, 井上義一, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実,

高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 森珠里, 石崎邦子, 渡邊悠子, 岡美穂, 黒川恵理, 松本久美, 松本真, 坂谷光則: 新しい抗結核ワクチン (DNA ワクチン、リコンビナント BCG ワクチン、サブユニットワクチン) の開発 実験結核研究会 2003

結核菌による院内集団感染事例. K-net 近畿地区研究会 (第 33 回研究会) 2003.7

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

- 14) 田中高生, 井上義一, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 松本久美, 坂谷光則, 吉田栄人, 大原直也, 山田毅, 岡田全司: ELISPOT assay(自動解析)を用いた新しい結核ワクチンによる T 細胞活性化機構の鋭敏な解析法. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
- 15) 岡田全司, 田中高生, 井上義一, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 松本久美, 坂谷光則: 新しい結核ワクチンと生体内ヒト抗結核 T 細胞免疫解析モデルの開発. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
- 16) 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 松本久美, 岡美穂, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司: 新しい結核ワクチンの開発と ELISPOT assay (自動解析) を用いた T 細胞活性化によるワクチン効果の解析. 第 58 回国立病院療養所総合医学会 2003.10
- 17) 岡田全司, 田中高生, 吉田栄人, 井上義一, 武本優次, 大原直也, 内藤真利子, 山田毅, 金田安史, 坂谷光則, Steven Reed, Yasir Skeiky, Babie Tan: ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいワクチン開発と結核免疫誘導. 第 33 回日本免疫学会総会 2003.12
- 18) 露口一成, 鈴木克洋, 坂谷光則, 坪井知正, 佐藤敦夫, 倉澤卓也, 岡村英生, 田村猛夏: 外来性再感染も含む多剤耐性

分担研究課題 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究

資料 1. 多剤耐性結核化学療法における NQ 系薬剤の評価と新しい治療の試み

研究協力者 四元秀毅 国立療養所東京病院 病院長

研究要旨

治療が極めて困難である多剤耐性結核は近年集団感染事例も報告されており公衆衛生的にも大きな脅威である。わが国で未だ抗結核薬として採用されていないがニューキノロン薬の一部は結核菌に対する抗菌効果が認められている。これらニューキノロン薬の多剤耐性結核に対しての治療効果を検討し、また全く新たな治療法としての活性化自己 T 細胞輸注療法の試みを行った。

A. 研究目的

今日、多剤耐性結核は 21 世紀の健康に対する脅威の最大の一つとなる可能性が指摘されている。わが国では 5 年毎に結核療法研究協議会が全国的な耐性菌の調査を行っており 1997 年の報告では、いずれかの薬剤に初回耐性は 10.3%、獲得耐性は 42.4%、全体で 15.5%であり、1992 年報告に比しいずれの指標でも増加し、世界的規模の WHO surveillance のほぼ中央値よりやや高い状態にあり、推計では耐性結核は 1997 年で毎年約 2900 例が発生すると考えられる。

多剤耐性結核の治療成績は極めて悪く、現在の如何なる治療にもかかわらず、少なくとも約 4 割以上の患者が治癒できない現状にある。我々は以下の研究を通し、多剤耐性結核の新たな治療法の解明をめざす予定である。

治療が極めて困難である多剤耐性結核に対するニューキノロン(NQ)系及びニューマクロライド系薬剤の臨床効果、治療成績を検討する。また多剤耐性結核に対する活性化自己 T 細胞輸注療法の試みについて検討する。

B. 研究計画

1991 年から 1997 年までの INH 1 γ および RFP 50 γ 完全耐性を含む 2 剤以上の耐性菌結核菌の NQ 系薬剤、ニューマクロライド系薬剤の *in vitro* 感受性を検討する。

また同期間における同様な多剤耐性肺結核症の治療成績を解析、特に NQ 系薬剤投与での臨床効果を明らかにする。

C. 研究成果

1. 1991 年から 1997 年までの臨床分離多剤耐性菌 27 株についてキルヒナー半流動寒天培地にて OFLX、LVFX、CPFX、SPFX、TFLX、AM-1155、Q-35、Du-6859a、AZM、CAM、MINO、CZON、RFP について MIC 測定を行った。

臨床的に達成可能と考えられる血中濃度 1.56 μ g/ml で 90%以上の抗菌力を示したのは SPFX、AM-1155、Du-6859a であり、OFLX は 55.5%、LVFX は 64.3%で、TFLX、AZM、CZON は全く抗菌力が認められなかった。

2. 1991 年から 1997 年までの菌陽性新規入院結核患者は 2331 例であり、このうち INH、RFP を含む 2 剤以上の多剤耐性結核は 108 例、4.6%であった。108 例中、6 例は肺切除などの外科的治療により治癒を見ており、内科治療 102 例中、早期死亡、治療中断、転院などで経過追跡不能例が 23 例あり 79 例を解析対象とした。

全 79 例の累積菌陰性化率は 3 ヶ月で 17%、20 ヶ月で 68%であり、全感受性菌結核の PZA を含む初回治療 3 ヶ月の 98.8%に比べると著しく低値である。

79 例中 NQ を全く含まない治療は 22 例であり累積菌陰性化率は 3 ヶ月で 22.7%、20 ヶ月で 59.1%であった。

79 例中 NQ を含む治療は 57 例であり 3 ヶ月で 14%であったが 20 ヶ月では 71.9%であった。

NQ を含む治療中、同時併用新規薬剤が 1 剤以下群 19 例では 3 ヶ月で 0%、20 ヶ月で 27.8%であったのに対し、同時併用新規薬剤が 2 剤以上群 39 例では 3 ヶ月が 20.5%、20 ヶ月が 92.3%であった。

3. 多剤耐性結核に対する活性化自己 T 細胞輸注療法の試み

活性化自己 T 細胞輸注療法は、現在まで 700 例以上に投与されているが、化学療法抵抗性の CMV 肺炎、慢性活動性 EBV 感染症などに劇的な効果が認められ、NK 細胞を増加させる LAK 療法と異なり、副作用が軽微なことが知られている。

結核病学会分類 bI3 より下位の多剤耐性肺結核で下記の A、B を満たす患者。

A: 喀痰検査で結核菌が培養陽性、かつ感受性検査で INH 0.2 μ g/ml および RFP 40 μ g/ml に感受性のない菌が、直前 6 ヶ月以上、排菌持続する患者

B: 試験開始直前 6 ヶ月間、化学療法プロトコールに変更がなく、かつ本試験開始後も同一の化学療法プロトコールを 6 ヶ月以上継続可能と予想される患者。

投与する活性化自己 T 細胞の数と投与方法

初回投与量を 10¹⁰ 個とする。回収したリンパ球はヒトアルブミン加生理食塩水 100~200ml に浮遊させて、末梢静脈から 30 分以上かけて約 2 週間間隔で 6 回輸注する。

治療法が無く、感染危険において大きな問題となる多剤耐性結核について世界初の活性化自己 T 細胞輸注療法 trial を行い、現在 3 例が進行中であるが経過の判明している第 1 例では菌の陰性化と画像所見の縮小を認めた。

D. 考察

ニューキノロン薬剤は多剤耐性結核化学療法において大きな役割を果たし、ニューキノロン投与開始時新規併用薬剤が 2 剤以上の条件下では 20 ヶ月累積菌陰性化率は 92.3%に達することを明らかにした。

活性化自己 T 細胞輸注療法は、多剤耐性結核例において輸注期間中の培養での菌陰性を

達成し、今日まで試みられた新しい治療法としての IFN- γ 吸入療法より優れた治療法の可能性が確認できた。

今後、投与量、投与回数、投与間隔の新たな検討を行う予定である。

E 結果

- ① 多剤耐性結核化学療法においてニューキノロン薬剤は効果的であった。
- ② 活性化自己 T 細胞輸注療法は大きな可能性が認められた。

F. 健康危険情報

これらの検討において重篤な副作用は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 斎藤若奈、宍戸雄一郎、原弘道、鈴木純子、益田公彦、馬場基男、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、川辺芳子、町田和子、倉島篤行、四元秀毅：INH 又は RFP 耐性結核の治療成績 結核 78(3): 237 2003
2. 町田和子、川辺芳子、鈴木純子、益田公彦、馬場基男、田村厚久、永井英明、長山直弘、赤川志のぶ、倉島篤行、四元秀毅：肺結核における栄養学的な側面と初回短期化学療法について 結核 78(3):235 2003

H. 知的財産の出願・登録状況

未定

分担研究課題 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究

資料2. 当院における若年者結核の薬剤耐性率

研究協力者 川城丈夫 国立療養所東埼玉病院 院長

(共同研究者 米丸 亮 国立療養所東埼玉病院 内科医長)

A. 研究目的

近年、結核菌薬剤耐性率が増加傾向にあると危惧されており、小児結核(伊藤、1999)や若年者結核(四元ら、2003)においては薬剤耐性率がさらに高いとの報告がなされた。本研究では当院に入院した患者の結核菌薬剤耐性率を集計し、若年者結核の薬剤耐性率、多剤耐性結核の頻度を検討することを目的とした。

B. 研究方法

国立療養所東埼玉病院に1994年1月1日から2002年12月31日の9年間に入院し結核菌培養陽性で薬剤感受性検査を実施した症例を対象とした。若年群(29歳以下)、壮年群(30歳~69歳)、老年群(70歳以上)に分類した。結核化学療法治療歴別、完全耐性・不完全耐性別に集計した。調査薬剤および濃度は、イソニアジド(INH) 1 μ g/ml、リファンピシン(RFP) 50 μ g/ml、ストレプトマイシン(SM) 20 μ g/ml、エタンブトール(EB) 5 μ g/mlとし、多剤耐性結核菌(INH 1 μ g/mlかつRFP 50 μ g/mlに耐性)も集計した。

(倫理面への配慮)

本研究は結核菌検査室に蓄積された薬剤感受性結果を集計した後ろ向き研究である。患者を年齢、結核治療の既往により群別化する必要があったが、個々の患者と薬剤感受性の個々の対応を明示する必要はなかった。したがって、患者個人情報保護されている。また、本研究が患者に不利益あるいは苦痛を生じさせるとは想定できない。

C. 研究結果

調査しえた症例は合計1628例、若年群192例(初回治療183例、95.3%、再治療9例、4.7%)、壮年群1035例(初回治療928例、89.7%、再治療107例、10.3%)、老年群401例(初回治療333例、83.0%、再治療68例、17.0%)であった。若年群、壮年群、老年群の順で初回治療例の比率は高かった。初回治療例におけるINH、RFP、SM、EBに対する完全耐性率は若年群でそれぞれ1.6%、2.7%、9.3%、1.1%、壮年群で1.8%、0.65%、5.6%、0.65%、老年群で2.1%、0.90%、4.2%、0.90%であった。INH、EBの初回治療完全耐性は3群間で同程度であったが、RFPおよびSMでは若年者群で高い

傾向を認めた。多剤耐性結核菌(INHかつRFPに耐性)は、若年群で1.1%、壮年群0.22%、老年群0.60%であり、若年群でMDR率は高値であった。不完全耐性、再治療例での耐性における3群の順列も初回治療完全耐性のそれと類似した傾向にあった。

D. 考察

若年群では、他2群と比較して、初回治療例のINH、EB耐性率の上昇を認めなかったが、RFP、SM耐性率やMDR率は高値であり、一部には統計学的有意差を認めた。若年群は他の年代層より最近に結核感染を受けており、本成績は新たに感染する結核菌では耐性率が高い可能性を示唆する。特にRFP耐性率およびMDR率の変化には注意が必要と考えられる。

1997年結核療法研究協議会(療研)調査において主要な抗結核薬に対する耐性率がほぼ倍増しているとの報告がなされた。これを受けて国立療養所においても薬剤耐性率を追跡を実施した。しかし、国立療養所東埼玉病院単独成績では1994-1997年と1998-2001年の4年間ずつの耐性率は不変であった(米丸ら、結核、2003)。一方、国立療養所4施設における1994年と1999年の結核菌薬剤耐性率の比較では、RFPに対する耐性率が統計学的有意差はないものの0.21%から1.3%へと高値になった(米丸ら、医療、2003)。今回の年齢層別の結核耐性率集計では、東埼玉病院単独成績でも若年群でINH1.6%、RFP2.7%、SM9.3%、EB1.1%、MDR1.1%であり、RFP、SMの耐性率は壮年群、老年群より高値となった。結核患者全体に占める若年患者数は12%程度と少なく、若年者における耐性率高値が全体の耐性率に反映していなかったと考えられる。

四元らは2000年における若年結核の耐性率調査でINH7.7%、RFP2.6%、SM5.6%、EB3.4%、MDR2.1%であると報告した(四元ら、結核、2003)。この成績も若年結核での薬剤耐性率増大を支持し、本成績よりもINH、EB、MDRの耐性率はさらに高かった。また、小児結核(伊藤、1999)における耐性率もINH7%、RFPは6%、SM11%、EB2%、MDR4%と著しく高値であった。

発症年齢が低い患者群ほど感染成立が新しいと考えることは妥当である。このため、若年結核における耐性率の増大は、感染時期が最近であるほど結核菌が薬剤耐性を高率に獲得していることを示唆するものであろう。

若年結核は患者数が少ないために、当院における結核患者全体の集計では耐性率が増大していなかった。しかし、比較的最近に感染した結核では薬剤耐性率、多剤耐性結核の頻度が増大し始めていると危惧される。

E. 結論

若年結核の患者数が少ないために、結核患者全体の集計での結核菌薬剤耐性率は不変であるが、若年者においては耐性率、多剤耐性結核の頻度が増大し始めていると危惧された。わが国において結核制圧を実現するために、多剤耐性結核に対する治療に新たな戦略の確立が急務である。

F. 健康危険情報

比較的最近に感染した結核では薬剤耐性率、多剤耐性結核の頻度が増大していると危惧される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 四元秀毅、米丸亮、鈴木克洋、川辺芳子、佐々木結花、豊田恵美子、山岸文雄、工藤宏一郎、倉澤卓也、伊藤正己、川城丈夫、毛利昌史：若年肺結核の臨床検討 -2000年の関東・近畿地域の入院症例の分析- 結核 78(8):525-531、2003
- 2) 米丸亮、佐々木結花、斉藤武文、倉島篤行、山岸文雄、川城丈夫：関東国立療養所4施設における結核菌の薬剤感受性の研究 --- 1994年と1999年の成績の比較 医療 57(10):606-609、2003
- 3) 米丸亮、豊田丈夫、芳賀孝之、白井哲、塩見哲也、鈴木恒雄、川城丈夫：国立療養所東埼玉病院における結核患者の入院時薬剤感受性の検討 ---1994年から2001年までの集計--- 結核 78(2):83-87、2003

2. 学会発表

- 1) 米丸亮、塩見哲也、鈴木恒雄、川城丈夫：国立療養所東埼玉病院における入院時結核菌薬剤感受性の検討 1994年から2001年までの集計 第43回日本呼吸器学会総会、於 福岡 平成15年3月13日
- 2) 米丸亮、四元秀毅、鈴木克洋、川辺芳子、佐々木結花、豊田恵美子、山岸文雄、工藤宏一郎、倉澤卓也、伊藤正己、川城丈夫、坂谷光則、毛利昌史：若年肺結核の臨床像の検討 結核病学会総会、於 倉敷 平成15年4月24日
- 3) 米丸亮、四元秀毅、鈴木克洋、川辺芳子、佐々木結花、豊田恵美子、山岸文雄、工藤宏一郎、倉澤卓也、伊藤正己、川城丈夫、坂谷光則、毛利昌史：若年肺結核の臨床像の検討 第58回国立病院療養所総合医学会、於 札幌 平成15年10月31日

分担研究課題 多剤耐性結核に対する新しい治療方式の開発に関する研究

資料3.

国立病院・療養所呼吸器ネットワークを利用した患者宿主要因のSNPs解析、T細胞免疫機能解析、マクロファージ機能解析とこれを利用した治療戦略の開発

研究協力者 岡田全司 国立療養所近畿中央病院 臨床研究センター
結核研究部長

研究要旨

1. 多剤耐性結核患者(国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワークを利用した)リンパ球を用いた新しい技術SNPs解析法による多剤耐性結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発するプロジェクトを理化学研究所と共同研究ですでに開始した。(すでに非定型抗酸菌症の project で実績あり)すでに国立療養所東京病院 四元秀毅院長、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 露口泉夫院長、国立療養所刀根山病院 前倉亮治先生、国立療養所福岡東病院 原信之院長、国立療養所愛媛病院 西村一孝副院長、国立療養所山陽病院 中田大志院長、国立療養所東埼玉病院 川城丈夫院長と共同研究で当院が作製した倫理委員会に提出した審査申請書を雛型として各々の病院で倫理委員会の許可を受けた後多剤耐性結核患者の血清の送付(岡田を通じて白川太郎教授に送付)を開始した。目標症例 多剤耐性結核患者 100例～200例、薬剤感受性結核患者 100例～200例。
2. (政策医療呼吸器ネットワークを利用した)多剤耐性結核とT細胞免疫機能解析(結核菌殺傷蛋白等)による新しい多剤耐性結核予防法及び治療法の開発。すでに、結核菌殺傷タンパク granulyisin の定量的アッセイの系を確立した。さらにキラーT細胞から産生される killer serectory37 (KSP37)タンパクの定量アッセイの系も作製中である。
3. 政策医療呼吸器ネットワークを利用した、種々の多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構(SRやTLR等の発現調節)の解明とこの作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発 → 多剤耐性結核菌を岡田に送付 すでに多剤耐性結核菌ではTLRの認識からエスケープする可能性を初めて明らかにした。

A. 研究目的

多剤耐性結核の新治療方式の開発:これまで明確な成果の上がない免疫療法や姑息的化学療法に一大進歩を印する可能性がある。すなわち、結核や抗酸菌症分野では分担研究者が理研などとの共同でこれまで明確な成果の上がない免疫療法に一大進歩を印する可能性がある。また分担研究者の病院は呼吸器疾患の国療ネットワークの全国中核病院として、全国規模で症例にアクセスできる立場にある。したがって、①多剤耐性結核患者(国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワークを利用した)リンパ球を用いた新しい技術SNPs解析法による多剤耐性結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発する。理化学研究所との共同研究で行う。

(すでに非定型抗酸菌症の project で実績あり) ②(政策医療呼吸器ネットワークを利用した)糖尿病合併に伴う多剤耐性結核患者の血糖調節ホルモン・サイトカインの測定と T 細胞免疫機能解析(結核菌殺傷蛋白等)による新しい多剤耐性結核予防法及び治療法の開発 ③政策医療呼吸器ネットワークを利用した、種々の多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構(SRやTLR等の発現調節)の解明とこの作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発 ④政策医療呼吸器ネットワークを利用した多剤耐性結核治療における新しい治療薬(IFN- γ 吸入療法や新規化学療法剤)の治療効果の解析。

B. 研究方法

1. 多剤耐性結核性菌症で、既存の肺病変の有無は問わない。原則、説明と同意の可能な症例を対象とするが、本人に説明と同意が不十分であると客観的に判断される場合、本人とともに代諾者(保護者、家族)の同意を得る。呼吸器ネットワーク関連施設等で試料提供施設を追加していくことにより、最終的に100例~200例の集積を目標とする。説明文書、同意文書を用いて、インフォームド・コンセントを取得し、EDTA 採血にて7ml 採取し、理化学研究所に7mlを1本送りDNA、血漿、必要に応じリンパ球を保存する。保存されたDNAで遺伝子解析を行い、血漿で蛋白等の発現を確認する。理化学研究所での遺伝子解析は主として、肺の感染防御、免疫応答に関係する遺伝子群について、その遺伝子配列の個人差(遺伝子多型)を明らかにして、患者集団と健常集団とで比較検討し、それら遺伝子多型が疾患発症や疾患の難治性に関わる度合いを明らかにする(候補遺伝子アプローチ)。100例の症例の集積が達成された場合、候補遺伝子アプローチに加え、全ゲノム上に分布するSNPないし多型性を有するマイクロサテライトを遺伝マーカーとして(3万マイクロサテライトマーカー)、統計学的に疾患群に関係の深い遺伝子領域を全染色体上から網羅的かつ段階的に絞り込む、全ゲノムアプローチを展開し、最終的に疾患と関連する遺伝子の多型を見いだす。本研究の遺伝子解析の対照となる健常人については、理化学研究所にてすでに同意のもとに得られた血液試料から得られ、連結不可能匿名化された検体のDNAを用いる。新たに対照を追加する場合は、文書による同意を得た後、血液試料を集積する。
2. granulysinの測定は抗granulysin抗体(ポリクローナル抗体及びモノクローナル抗体)を用いて行った。Ksp37測定もKsp37抗体を用いて解析した。
3. TLR2(-/-)マウス、TLR4(-/-)マウス及びMyD88(-/-)、SR(-/-)マウス、Lox(-/-)マウス等を多剤耐性結核菌を用いて解析した。

C. 研究結果

1. 多剤耐性結核患者(国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワークを利用した)リンパ球を用いた新しい技術SNPs解析法による多剤耐性結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発するプロジェクトを理化学研究所と共同研究ですでに開始した。(すでに非定型抗酸菌症の project で実績あり)すでに国立療養所東京病院 四元秀毅院長、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 露口泉夫院長、国立療養所刀根山病院 前倉亮治先生、

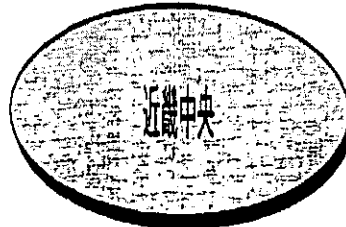
国立療養所福岡東病院 原信之院長、国立療養所愛媛病院 西村一孝副院長、国立療養所山陽病院 中田大志院長、国立療養所東埼玉病院 川城丈夫院長研究協力者とした呼吸器ネットワークを作製した(表1)。さらに、これらの拠点施設を中心に全国 54 政策医療呼吸器ネットワークにつなげる予定である(図1)。共同研究で当院が作製した倫理委員会に提出した審査申請書を雛型として各々の病院で倫理委員会の許可を受けた(別添1)。その後多剤耐性結核患者の血清の送付(岡田を通じて白川太郎教授に送付)を開始した(表2)。目標症例:多剤耐性結核患者 100 例~200 例。すでに前述の 8 病院の研究施設で倫理委員会に提出中であり、当国立療養所近畿中央病院及び国立療養所愛媛病院倫理委員会で承認された。リンパ球検体(多剤耐性結核患者末梢血 7ml)約 10 例の検体を白川教授に送付した。

2. (政策医療呼吸器ネットワークを利用した)多剤耐性結核と T 細胞免疫機能解析(結核菌殺傷蛋白等)による新しい多剤耐性結核予防法及び治療法の開発。すでに、結核菌殺傷タンパク granulysin の定量的アッセイの系を確立した。さらにキラーT 細胞から産生される killer serectory37 (KSP37)タンパクの定量アッセイの系も確立した。(表 3)その結果、多剤耐性結核患者では granulysin 蛋白発現の低下が示唆された。
3. 政策医療呼吸器ネットワークを利用した、種々の多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構[Scavenger Receptor (SR)や TLR 等の発現調節]の解明とこの作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発 → 多剤耐性結核菌を岡田に送付 すでに多剤耐性結核菌ではTLRの認識からエスケープする可能性を初めて明らかにした。(表 4)SRについてはSR(-/-)マウス、LOX(-/-)マウスとヒト多剤耐性結核菌を用いて解析中である。

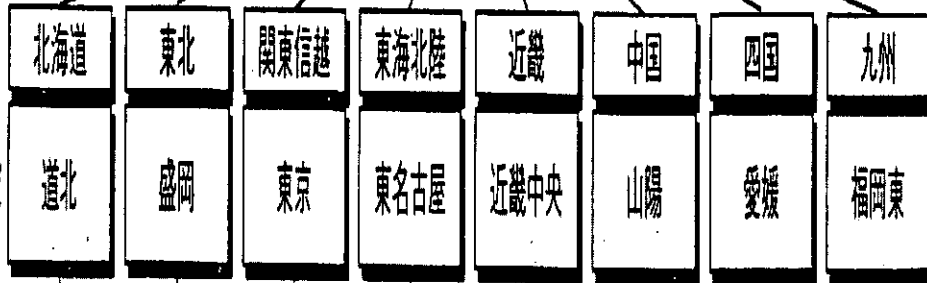
図1

呼吸器疾患 (結核を含む)

高度専門医療施設



基幹医療施設



専門医療施設

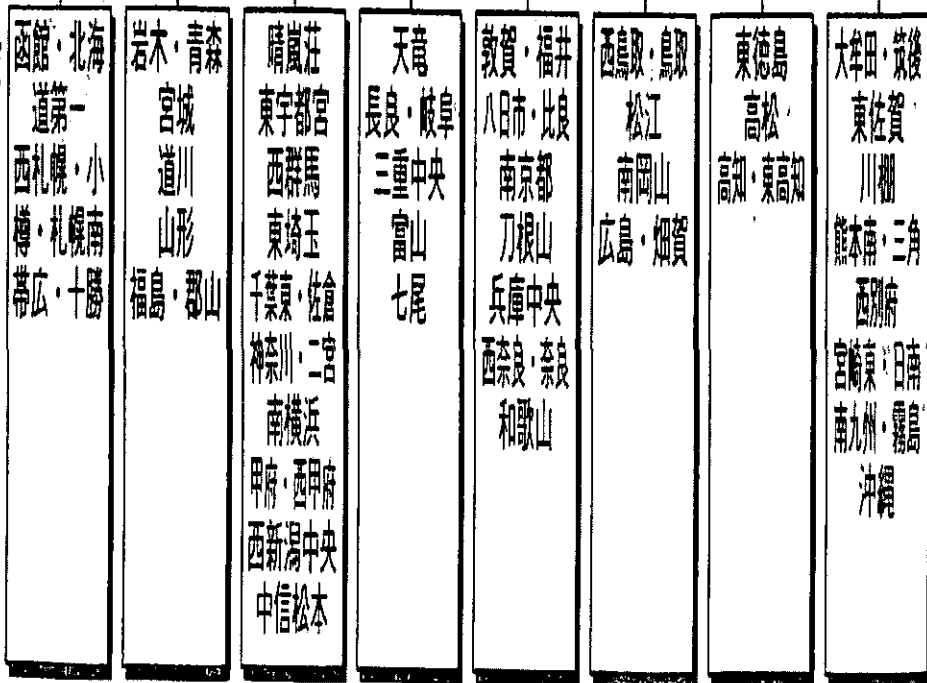


表 3

(政策医療呼吸器ネットワークを利用した)糖尿病合併に伴う多剤耐性結核患者の血糖調節ホルモン・サイトカインの測定とT細胞免疫機能解析(結核菌殺傷蛋白等)による新しい多剤耐性結核予防法及び治療法の開発

群	血清中 血糖調節ホルモン (サイトカイン)	血清中 及び Tリンパ球培養上清中
①糖尿病 + 多剤耐性結核 ②多剤耐性結核 ③糖尿病 ④結核 ⑤健常人	レプチン アディポネクチン	結核殺傷タンパク T細胞機能

表 4

政策医療呼吸器ネットワークを利用した、種々の多剤耐性結核菌による マクロファージ機能調節機構(SRやTLR等の発現調節)の解明とこの作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発

群	SRレセプター, TLR レセプター解析
①多剤耐性結核菌 ②結核菌	マウスとヒト 免疫反応

D. 考察

- (1) 多剤耐性結核患者の SNPs 解析において、前述の 8 病院の研究施設で倫理委員会に提出し、すでに理化学研究所 白川教授に血液検体が送付されプロジェクトが開始された。
- (2) MDR-TB 患者の TB リンパ球の結核菌殺傷蛋白 granulysin の発現測定については、我々が granulysin に対する種々のモノクローナル抗体をすでに作製し、FACS 解析で鋭敏に客観的に測定する方法を開発した。その結果多剤耐性結核患者 CD8⁺T リンパ球の granulysin 発現の著明な低下が認められた。したがってこのアッセイ系を用いた、新しい多剤耐性結核発症の宿主側の促進要因が解明される可能性がある。
- (3) ①SNPs 解析及び②T 細胞免疫機能解析 (特に granulysin) ;
良い治療法がない MDR-TB に対し明確な成果が上がっていない免疫療法や新しい治療法の開発に画期的な進歩・貢献を寄与する。すなわち行政施策への活用・貢献が大きい。これらの情報や測定法・治療法は本邦のみでなく世界に提供する用意がある。

E. 結論

1. 多剤耐性結核患者 (国立病院・療養所政策医療呼吸器ネットワークを利用した) リンパ球を用いた新しい技術 SNPs 解析法による多剤耐性結核の診断法を開発するとともに、新しい治療法を開発するプロジェクトを理化学研究所と共同研究ですでに開始した。(すでに非定型抗酸菌症の project で実績あり)すでに国立療養所東京病院 四元秀毅院長、大阪府立呼吸器・アレルギー医療センター 露口泉夫院長、国立療養所刀根山病院 前倉亮治先生、国立療養所福岡東病院 原信之院長、国立療養所愛媛病院 西村一孝副院長、国立療養所山陽病院 中田大志院長、国立療養所東埼玉病院 川城丈夫院長と共同研究で当院が作製した倫理委員会に提出した審査申請書を雛型として各々の病院で倫理委員会の許可を受けた後多剤耐性結核患者の血清の送付 (岡田を通じて白川太郎教授に送付) を開始した。目標症例 多剤耐性結核患者 100 例~200 例、薬剤感受性結核患者 100 例~200 例。
2. (政策医療呼吸器ネットワークを利用した) 多剤耐性結核と T 細胞免疫機能解析 (結核菌殺傷蛋白等) による新しい多剤耐性結核予防法及び治療法の開発。すでに、結核菌殺傷タンパク granulysin の定量的アッセイの系を確立した。さらにキラーT 細胞から産生される killer secretory37 (KSP37) タンパクの定量アッセイの系も作製中である。
3. 政策医療呼吸器ネットワークを利用した、種々の多剤耐性結核菌によるマクロファージ機能調節機構 (SR や TLR 等の発現調節) の解明とこの作用機序解明による新しい診断法、治療法の開発 → 多剤耐性結核菌を岡田に送付 → すでに多剤耐性結核菌では TLR の認識からエスケープする可能性を初めて明らかにした。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim Y-H, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M, Koide Y.: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for Ag85 complex and MPB/MPT51, Infection and Immunity 2004 72(4):2014-2021.
- 2) Koide Y, Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim Y-H, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M.: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for Ag85 complex and MPB/MPT51. Keystone Symposia: Rational Design of Vaccine and Immunotherapeutics, 2004, p.67.
- 3) Mitsuyama M, Akagawa K, Kobayashi K, Sugawara I, Kawakami K, Yamamoto S, Okada M.: Up-to-date understanding of tuberculosis immunity. Kekkaku. 78(1): 51-5.,2003
- 4) 岡田全司: 結核感染(サイトカインの病態への関与—感染症)“医学の歩み: サイトカイン-state of arts”宮坂信之、宮島篤編 医歯薬出版 東京 2004 (in press)

2. 学会発表

- 1) Koide Y, Miki K, Nagata T, Tanaka T, Kim Y-H, Uchijima M, Ohara N, Nakamura S, Okada M: Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis by recombinant attenuated self-destructing Listeria monocytogenes strains harboring eukaryotic expression plasmids for Ag85 complex and MPB/MPT51. Keystone Symposia: Rational Design of Vaccine and Immunotherapeutics, (Keystone, Colorado, USA) Jan. 6-11, 2004
- 2) 岡田全司, 田中高生, 鈴木克洋, 井上義一, 露口一成, 喜多洋子, 木藤孝, RothelJim, 露口泉夫, 森享, 坂谷光則, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 渡邊悠子, 森珠里, 石崎邦子, 松本久美, 岡美穂, 黒川恵理: QF2G(ESAT-6,CFP10)を用いた,新しい結核診断法の開発,及び ESAT-6 peptide 投与 SCID-PBL/hu による生体内免疫応答の解析. 第 78 回日本結核病学会総会 2003.4
- 3) 岡田全司, 田中高生, 井上義一, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 松本久美, 坂谷光則: 新しい結核ワクチンと生体内ヒト抗結核 T 細胞免疫解析モデルの開発. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
- 4) 桑山さち子, 須波敏彦, 喜多洋子, 田中高生, 細江重人, 沖塩協一, 中宣敬, 安宅信二, 小河原光正, 坂谷光則, 森隆, 木村謙太郎, 岡田全司, 河原正明: ヒト肺がん細胞、肺がん拒絶抗原と SCID-PBL/hu を用いた生体内抗ヒト肺がん効果解析モデル. 第 43 回日本呼吸器学会総会 2003.03
- 5) 田中高生, 喜多洋子, 桑山さち子, 村木裕美子, 稲永由紀子, 金丸典子, 橋元里実, 高井寛子, 岡田知佳, 福永有可里, 松本久美, 岡美穂, 井上義一, 坂谷光則, 岡田全司: 新しい結核ワクチンの開発と ELISPOT assay (自動解析) を用いた T 細胞活性化によるワクチン効果の解析. 第 58 回国立病院療養所総合医学会 2003.10