

7 松下 祥, 松岡多香子, 大山秀樹 抗原提示細胞、狩野庄吾、中川武正編「アレキシー・リウマチ・膠原病の最新医療」, 先端医療技術研究所(東京) 22-27, 2003

8 松下 祥, 植村靖史, 大山秀樹 第8章 明日の治療/予防医学 各論V MHC 結合性ペプチドの分子予防医学への応用, 「分子予防環境医学」松島綱治監修, 本の泉社(東京), 715-726, 2003

## 2 学会発表

1 Ohyama, H., Takeuchi, K., Yamada, H., Uemura, Y., Matsushita, S SNPs on IL-12 receptor gene associated with the susceptibility to leprosy 38th US-Japan Cooperative Medical Science Program Tuberculosis-Leprosy Research Conference (Newark, USA) 2003 July, US-Japan Cooperative Medical Science Program, 38, 105-110

2 大山秀樹 ハンセン病を疾患モデルとした歯周炎感受性に関する免疫遺伝学的アプローチ 第46回秋季歯周病学会秋季学会(新潟), 2003年10月, 日本歯周病学会誌, 45(秋季特別号), 55

3 曾我賢彦, 西村英紀, 大山秀樹ら TNF- $\alpha$  および IL-1 $\beta$  遺伝子の一塩基多型の研究 第46回春季日本歯周病学会学術大会(東京), 2003年4月, 日本歯周病学会誌, 45(春季特別号), 100

4 大山秀樹, 竹内加珠, 植村靖史, 鈴木元晴, 松下祥 ハンセン病をモデルとした抗酸菌感染症感受性に関する免疫遺伝学的研究 第33回日本免疫学会(福岡), 2003年12月, 日本免疫学会総会・学術集会記録, 33, 2003

5 大山秀樹, 植村靖史, 鈴木元晴, 高木理英, 松下祥 IL12RB2 制御領域の多

型か細菌感染症に対する感受性に与える影響 第3回分子予防環境医学研究会(東京), 2003年12月, 第3回分子予防環境医学研究会, 抄録集, 2003

## H 知的財産権の出願・登録状況

- 1 特許取得  
該当なし
- 2 実用新案登録  
該当なし
- 3 その他  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

## 効率的粘膜免疫誘導法の開発

平成 15 年度 分担研究報告書

分担研究者 向井 徹

（国立感染症研究所 ハンセン病研究センター）

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

効率的粘膜免疫誘導法の開発

分担研究者 向井 徹 国立感染症研究所ハンセン病研究センター病原微生物部第一室長

研究協力者 武下文彦 国立感染症研究所ハンセン病研究センター病原微生物部第一室研究員

**研究要旨** らい菌の感染経路は未だ確定はされていない。しかし、感染者の鼻腔粘膜にらい菌の存在が確認され、鼻腔を介した感染が疑われる。そのため、効率的な抗らい菌免疫を粘膜面に誘導することを目的とした。粘膜に存在する抗原運搬細胞 M 細胞と特異的に結合する  $\sigma$  因子とらい菌蛋白の融合蛋白を精製した。HeLa 細胞による結合能の検討、マウスへの経鼻接種の結果、 $\sigma$  因子依存的に結合能、強い液性免疫誘導が認められた。また、菌の侵入過程を担う Fibronectin Attachment Protein (FAP) の新たなワクチン抗原としての検討を行った。抗 FAP 血清は、*in vitro* でらい菌の細胞への侵入を抑制した。同抗原を用い、DNA 型ワクチンを作成した。効果的なアジュハントとして自然免疫活性化宿主因子 Myd88、TRIF をそれぞれ共発現するプラスミドを構築した。その結果 *in vitro* において、両因子は、NF- $\kappa$ B および IFN- $\beta$  のプロモーターを活性化し、FAP に対する免疫原性増強効果か期待された。

**A 研究目的**

らい菌の感染経路は未だ特定はされていない。しかし、感染者鼻腔粘膜より菌の排泄が確認され鼻腔を介する感染は重要視されている。そのため、鼻腔粘膜面に抗らい菌免疫を誘導するワクチン投与方法は、感染防御に有効なものと考えられる。現在、DNA 型、蛋白型の抗原を鼻腔内に接種したのみでは、粘膜面に十分な免疫を誘導することは困難とされている。

そこで、粘膜面の抗原運搬細胞 M 細胞を標的とし、効率的な粘膜面への抗原の投与方法の開発を目的とした。

らい菌の宿主細胞侵入過程において重要な役割を担っている Fibronectin Attachment Protein (FAP) がワクチン標的として有用であるか否かを検討するため、らい菌感染細胞の排除に必須な細胞性免疫を効果的に誘導するため FAP-DNA ワクチンを作製する。また、毒性の強い病

原体成分を利用した従来のアシュハントを凌駕し、安全で効果的な自然免疫活性化分子を利用した遺伝子ワクチンを作製し、その効果を検討する。

## B. 研究方法

粘膜面抗原運搬細胞 M 細胞と特異的に結合するヒトレオウイルス 3 型  $\sigma$  因子を RT-PCR 法により、ウイルス培養上清よりクローニングを行った。次いで、MBP 癒合蛋白の形で、らい菌 FAP および MMP-II 発現蛋白を  $\sigma$  因子の付加、非付加の形で精製し SDS-PAGE により確認した (図 1)。各種精製蛋白の  $\sigma$  因子依存的 HeLa 細胞結合性は、間接蛍光抗体法により検討した。HeLa 細胞は各種精製蛋白を添加後 4℃ に静置後、適当な単抗体と FITC 標識抗マウスにより細胞に結合した蛋白を観察した。*in vivo* での免疫誘導性検討のため、精製蛋白群をマウスに 20  $\mu$ g、1 週間隔で 4 回投与し、唾液、糞便、血漿中の抗 FAP、抗 MMP-II IgA、IgG 抗体価を ELISA 法により検討した。

らい菌のマクロファージ様細胞株 J774 への侵入における FAP の役割を検討するため、らい菌を非免疫マウス血清または抗 FAP 血清で前処理した後ファイブロネクチンでオプソナイズし、J774 培養系へ添加した。1 時間後に細胞を洗浄した後、チールニールセン染色し細胞内侵入菌数を顕微鏡下でカウントした。リコンビナント FAP を抗原とした ELISA 法により健康者 (N) 10 名、ハンセン病患者 (LL 型

10 名、BB 型 10 名) の血清中の抗 FAP 抗体価を定量した。pFLAG-CMV-4 (Sigma 社) の CMV プロモーター直下にらい菌由来 FAP cDNA を挿入したプラスミド DNA (FAP ワクチン) を作製した。また、FAP cDNA の下流に internal ribosome entry site (IRES) と共に、myeloid differentiation marker 88 (MyD88) cDNA または TIR domain containing adaptor inducing interferon- $\beta$  (TRIF) cDNA を挿入し、FAP と MyD88 または FAP と TRIF を共発現するプラスミド DNA (FAP-MyD88 ワクチン、FAP-TRIF ワクチン) を作製した (図 4)。HEK293 細胞に、NF- $\kappa$ B 依存性レポーターヘクター (p5 $\kappa$ B-Luc, Stratagene 社) または IFN- $\beta$  プロモーター依存性レポーターヘクター (pGL3 basic (Promega 社) に IFN- $\beta$  遺伝子プロモーター (-110/+20) を挿入した) と共に FAP ワクチン、FAP-MyD88 ワクチン、FAP-TRIF ワクチンをトランスフェクションし、48 時間後に細胞内のレポーター遺伝子の発現 (ルシフェラーゼ活性) を定量した。また、ウエスタンブロッティング法により、細胞内の FAP タンパクの発現量を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立感染症研究所実験動物委員会の審査承認を得た。

## C 研究結果

MBP 融合型各種らい菌 FAP および MMP-II 蛋白は、予想された分子量の蛋白

として発現された。各バンドは、抗 MBP、FAPMMP-II 単抗体によるウエスタンブロット法によりその特異性を確認した。HeLa 細胞結合能は FAP、MMP-II いずれも  $\sigma$  因子付加蛋白か、非付加蛋白より蛍光を示した (図 2)。マウスへの経鼻投与 6 週目では、糞便中、血漿中抗 FAP および MMP-II 抗体価は、 $\sigma$  因子付加群か非付加群より上していた。(図 3) しかし、唾液中の抗体価に上昇は認められなかった。

J774 細胞 5 個あたりのらい菌侵入数は、非免疫マウス血清処理群で 42 2、抗 FAP 血清処理群は 22 5 と有意に侵入菌数が少なかった (図 5)。抗 FAP-IgG 抗体価は健常者 (N) で 29 2、LL 型 (LL) で 622 9、TT 型 (TT) で 105 8 であり、ハンセン病患者で有意に高値を示した (図 6)。FAP ワクチンをトランスフェクションした HEK293 細胞では、ヘクター群と比へ NF- $\kappa$ B、IFN- $\beta$  プロモーター共に有意な差は認められなかった。FAP-MyD88 ワクチン群ではヘクター群と比へ NF- $\kappa$ B で 44 4 倍、IFN- $\beta$  プロモーターで 6 0 倍の活性化を認めた。FAP-TRIF ワクチン群ではベクター群と比へ NF- $\kappa$ B で 17 2 倍、IFN- $\beta$  プロモーターで 29 1 倍の活性化を認めた (図 7)。HEK293 細胞において、FAP-MyD88 ワクチンおよび FAP-TRIF ワクチンは FAP ワクチンと同等レベルの FAP タンパク発現を誘導した (図 7)。

#### D. 考察

大腸菌発現精製各種らい菌蛋白は、 $\sigma$  因

子依存的に *in vitro* で細胞に強く結合したことは、本実験により構築された蛋白か、機能性の維持を示し、粘膜面の抗原運搬細胞 M 細胞に特異的に結合する可能性を示唆する。マウスを用いた投与実験でも、 $\sigma$  因子非付加群に比へ付加群の糞便中 IgA 抗体価か、上昇していることは、 $\sigma$  因子依存的に粘膜免疫を誘導したことを示す。

*in vitro* において抗 FAP 血清は、らい菌のマクロファージへの侵入を有意に抑制し、ハンセン病患者血清中では健常者と比へ抗 FAP 抗体価か有意に高値を示し、ヒトにおける FAP の免疫原性が確認された。これらの結果から、FAP はハンセン病に対するワクチンの標的として至適な分子であると考えられた。FAP ワクチンにより、らい菌の排除に必要な細胞性免疫を効果的に誘導させるため、DNA ワクチンを選択した。CMV プロモーター依存的にらい菌由来 FAP cDNA を発現するプラスミド DNA (FAP ワクチン) を作製し、哺乳動物由来の細胞株において FAP タンパクの発現を誘導させることを確認した。病原体成分またはその誘導体を用いたワクチンアジュハントは有効であるか毒性・副作用か強いため臨床応用されていない。そこで、安全で効果的なアジュハントとして、自然免疫活性化に係わる宿主分子を遺伝子アジュハントとして利用することを検討した。bicistronic ヘクターを利用して FAP と MyD88 または FAP と TRIF を共発現するプラスミド DNA

(FAP-MyD88 ワクチン、FAP-TRIF ワクチン) を作製した。HEK293 細胞において FAP-MyD88 ワクチンは細胞内の NF- $\kappa$ B を活性化し、FAP-TRIF ワクチンは IFN- $\beta$  プロモーターを活性化し、何れも FAP タンパクを高レベルに発現した。これらの結果から、FAP-MyD88 ワクチン、FAP-TRIF ワクチンによる FAP に対する免疫原性増強効果か期待された。

## E 結論

粘膜抗原運搬細胞を標的とした抗原投与法は、非標的投与法に比べ強い粘膜免疫を誘導し、簡易な噴霧ワクチン開発が可能であると考えられた。

自然免疫活性化分子 (MyD88, TRIF) を遺伝子アジュバントとして用いた FAP-DNA ワクチンは、抗らい菌免疫反応を惹起することか期待された。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

なし

### 2 学会発表

1) 宮本友司、武下文彦、中田登、前田百美、甲斐雅規、牧野正彦、向井 徹 抗酸

菌 fibronectin Attachment Protein の機能解析 第 76 回日本ハンセン病学会総会 (2003 年 7 月) 神戸

2) 武下文彦、向井 徹、宮本友司、牧野正彦 抗らい菌 Fibronectin-Attachment Protein (FAP) を標的にした DNA ワクチンの検討 第 76 回日本ハンセン病学会総会、(2003 年 7 月) 神戸

3) 宮本友司、武下文彦、中田 登、前田百美、甲斐雅規、牧野正彦、向井 徹 *Mycobacterium smegmatis* 由来 Fibronectin Attachment Protein の解析 第 26 回日本分子生物学会年会 (2003 年 12 月) 神戸

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

特許取得

なし

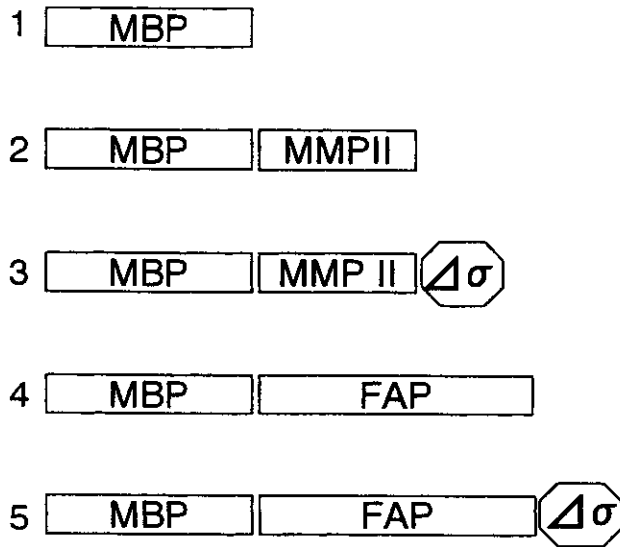
実用新案登録

なし

その他

なし

A)



B)

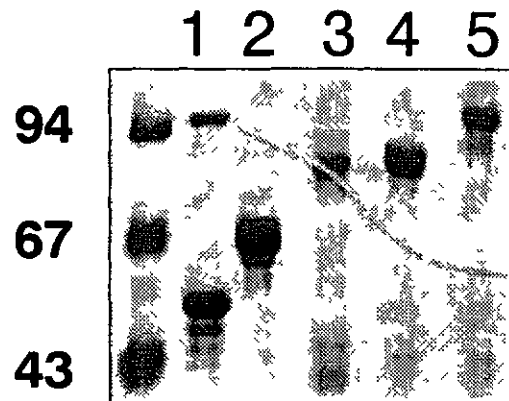


図1 A)各種らい菌蛋白(FAP、MMP-II)融合蛋白構築図。  
B)発現蛋白SDS-PAGE像

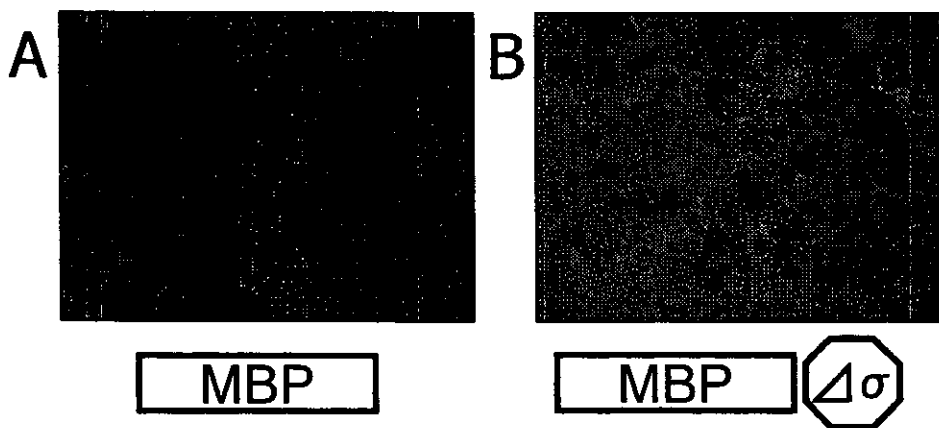


図2  $\sigma$  因子依存的HeLa細胞結合A) $\sigma$  因子非付加蛋白  
B) $\sigma$  因子付加蛋白

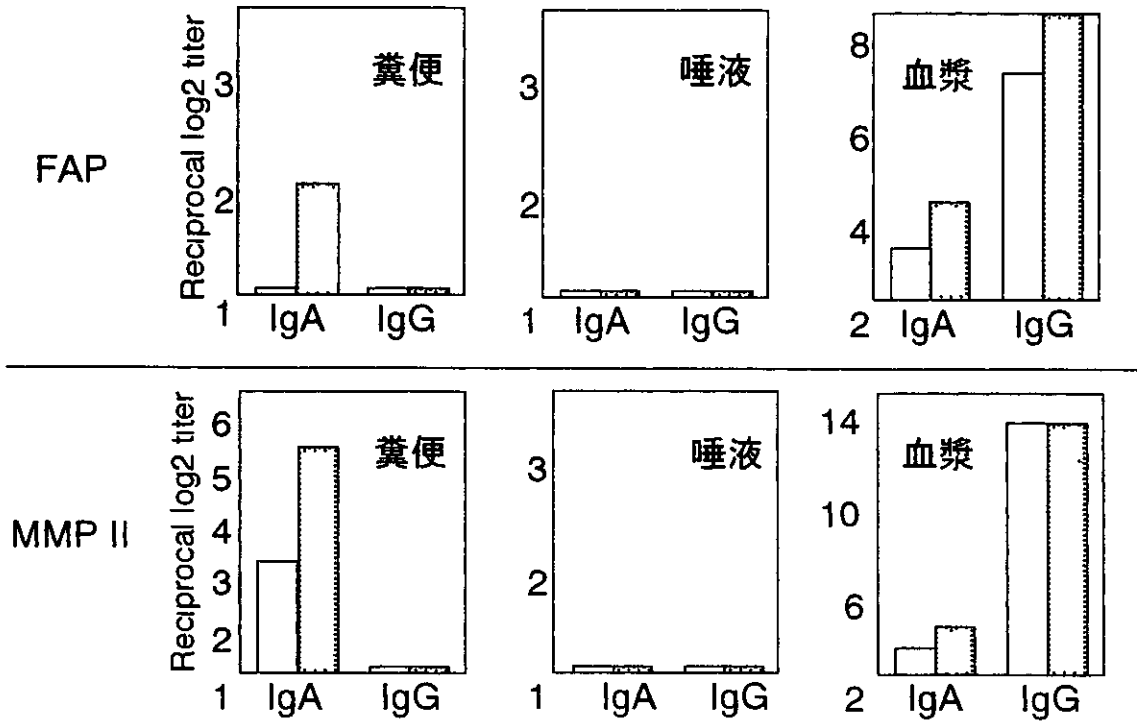


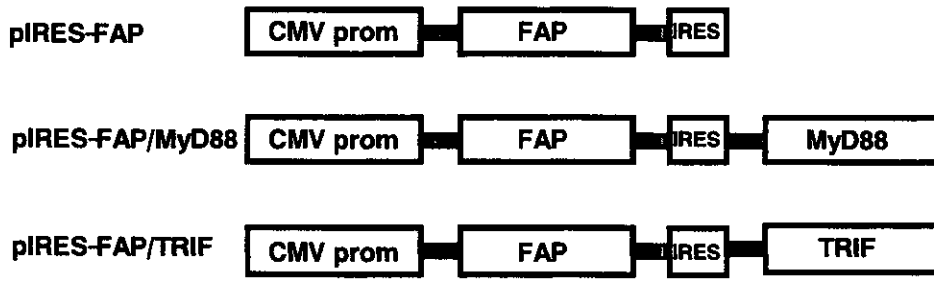


図3. マウス経鼻免疫による抗体価。  σ 因子付加蛋白  
 σ 因子非付加蛋白

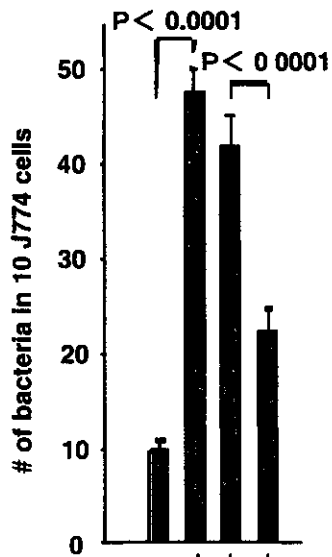


☒ 4

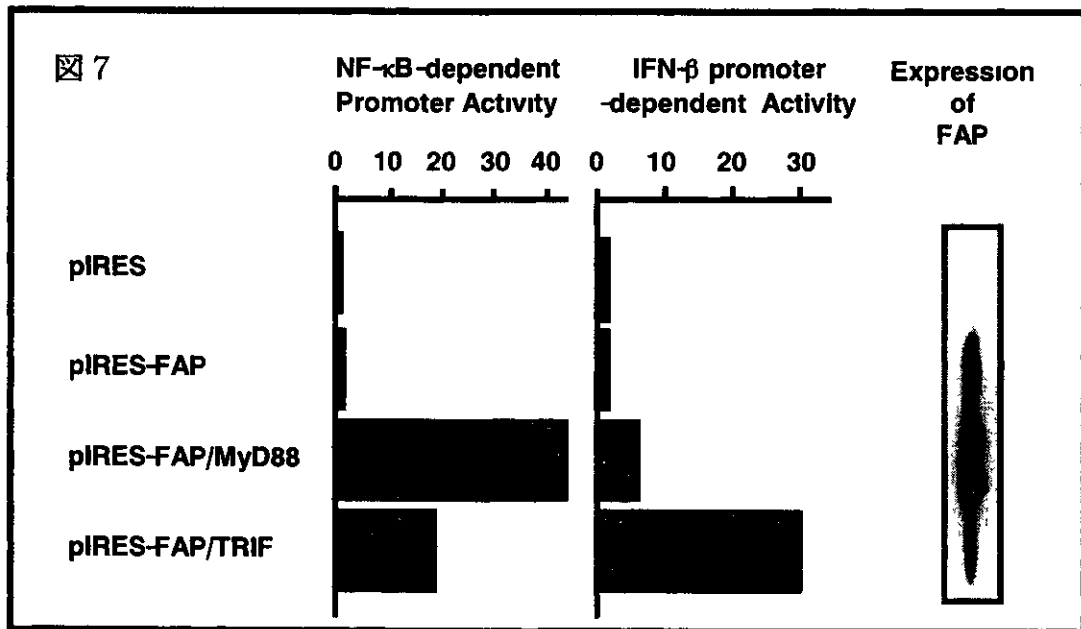
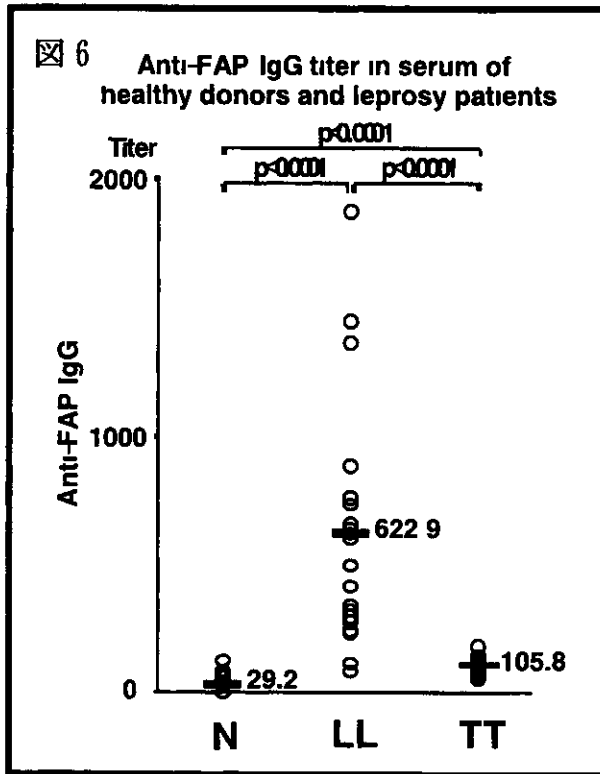
Design for the FAP-DNA Vaccine



☒ 5 Inhibition of *M leprae* entry into macrophages by anti-FAP serum



FN  
 Non-immunized mice serum  
 rFAP-immunized mice serum



厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

サルのハンセン病モデル開発と新規ワクチンの  
有効性評価

平成 15 年度 分担研究報告書

分担研究者 寺尾 恵治

（国立感染症研究所 筑波霊長類センター）

## カニクイザルを用いたハンセン病モデルの開発と 新規ワクチンの有効性評価

分担研究者 寺尾恵治 国立感染症研究所・筑波霊長類センター長

### 研究要旨

カニクイザルを用いてハンセン病感染・発症モデルを開発し、新規ワクチンの有効性評価に用いる免疫学的指標を確立することを目的とする。今年度は幼若カニクイザルに異なった感染経路でらい菌を接種し、らい菌接種後の末梢主要リンパ球サブセットレベルとらい菌由来ペプチドで誘導されるリンパ球幼若化反応を継続的に調査した。らい菌接種後 4 および 6 週目の 3 種のらい菌由来ペプチド (MMP-II、LpK、FAP) で誘導される幼若化反応を調査した結果、静脈内接種 2 頭と鼻腔内接種 1 頭で LpK および FAP で幼若化反応が誘導された。一方、主要リンパ球サブセットの変化では、接種した 6 頭すべてで CD4+/T 細胞の増加、CD16+/NK 細胞の減少が認められた。鼻先端に接種した 2 頭ではいずれも接種後 3~4 週目に接種部位の著しい腫脹が生じたか、これら二頭では初期活性化マーカーである CD69 陽性 CD4+/T 細胞の有意な増加が認められた。活性化リンパ球の出現が接種部位の腫脹と関連する可能性が高いか、らい菌感染との関連は不明である。

**キーワード** カニクイザル、ハンセン病、  
リンパ球サブセット、幼若化反応

### A 研究目的

カニクイザルを用いてハンセン病モデルを作成し、分担研究者により開発される新規ワクチンの有効性を評価することを最終目標とする。今年度は、幼若カニクイザルに異なる接種経路でらい菌を感染させ、カニクイザルでの感染条件を検討するとともに、ワクチンの有効評価に用いる免疫学的指標の確立を目的として実験を行った。

### B 研究方法

国立感染症研究所・筑波医学実験用霊長類センターで繁殖育成された 6~8 ヶ月齢の幼若カニクイザル 6 頭を 3 群に分け、らい菌を静脈内、鼻腔内、鼻先端部にそれぞれ 2 頭ずつ接種した。らい菌接種前、接種後 4 および 6 週目に採血し、定法に従ってリンパ球を分離した。

$2 \times 10^5$  のリンパ球を蛍光色素標識マウスモノクローナル抗体で染色し、FACS により主要リンパ球サブセットレベルを測定した。用いた抗体の組み合わせは、

PE-CD20/FITC-CD3,  
PE-CD8/FITC-CD16,  
Cy5-CD8/ PE-CD4/ FITC-CD29,  
Cy5-CD8/ PE-CD4/ FITC-CD69

の 4 種類である。

幼若化反応は  $2 \times 10^5$  のリンパ球を 10%FCS-RPMI-1640 培地に浮遊させ、3 種のらい菌由来ペプチド (MMP-II, 0.1  $\mu$ g/ml、LpK, 0.1  $\mu$ g/ml、FAP, 1  $\mu$ g/ml) と混合して 3 日間培養した。培養 3 日目に  $1 \mu$ Ci/well の TdR を添加しさらに 16 時間培養した。培養後細胞をガラスフィルター上に回収し、細胞内に取り込まれた TdR 量を液体シンチレーションカウンターにより測定した。

(倫理面の配慮)

らい菌接種は P3 感染実験施設内で、国立感染症研・動物実験委員会の承認を得た後おこなった。

## C 研究結果およびD 考察

### 1、主要リンパ球サブセットレベルの変化

図1にらい菌を静脈内接種(2頭)、鼻腔内接種(2頭)、鼻尖端接種(2頭)のカニクイザルについて、接種前、接種後4週および6週目の末梢血中のCD3+/T細胞、CD20+/B細胞、CD4+/T細胞、CD8+/T細胞レベルの変化を示す。らい菌接種に伴いCD3+/T細胞の増加、CD20+/B細胞の減少、CD4+/T細胞の増加が認められ、CD3+/T細胞の増加がCD4+/T細胞の増加に起因している可能性が考えられる。カニクイザルのNK細胞はCD8抗原の発現により、CD8+/CD16とCD8-/CD16細胞に区別されるが、これまでの成績でCD8-/CD16細胞かより活性化したNK細胞である可能性が示唆されている。図2に示すように、CD16+/NK細胞レベルは接種経路に関わらずすべての感染ザルで有意に減少した。特に鼻尖端に接種した2頭ではCD8+/CD16細胞が接種後4、6週ともに著しく減少していた。これら2頭では接種後3~4週目に鼻尖端の接種部位が著しく腫脹したが、初期活性化マーカーであるCD69陽性のCD4+/T細胞レベルは著しく増加していた。これは、らい菌に対する免疫応答というよりも、らい菌接種によって生じた炎症反応に由来する変化と考えられる。一方、活性化T細胞のマーカーとして用いたCD29強陽性のCD4+/T細胞は接種したすべての個体で有意に増加した。

### 2、らい菌由来ペプチドで誘導されるリンパ球幼若化反応

昨年度予備実験としてらい菌を接種したカニクイザルについて、接種後1、4、7ヶ月後の末梢リンパ球を用いて、らい菌由来ペプチドで誘導される幼若化反応の条件を検討した。その結果、ペプチドの至適添加量は、MMP-II、LpK、FAPそれぞれ最終濃度が0.1ug/ml、0.1ug/ml、1.0ug/mlであった。そこで今年度から開始した幼若カニクイザルを用いた本実験では上記ペプチド濃度で幼若化反応をおこなった。図3にらい菌接種後4および6週目の末梢リンパ球についてペプチドで誘導される幼若化反応の結果をStimulation Index, SIで示した。通常はSI値が2以上を陽性反応と判断しているが、この基準に従えば静脈内接種した2頭でFAPおよびLpKに対する低レベルの幼若化反応が生じたと判断できる。一方、鼻腔内

に接種した1頭では、FAPおよびLpKに対して有意に高く継続的に上昇する幼若化反応が認められたか、MMP-IIに対しては反応しなかった。前述した鼻尖端に接種し、接種部位に腫脹が認められ活性化T細胞が増加した2頭では、接種後4、6週目では供試した3種のペプチドのいずれに対しても幼若化反応は誘導されなかった。このことから、図2に示す活性化リンパ球の出現か感染したらい菌に対する免疫応答により生じた結果ではないことか推察される。

## E 結論

幼若カニクイザルにらい菌を静脈内、鼻腔内、鼻尖端の異なる経路で接種し、らい菌初期感染時におけるリンパ球サブセットレベルおよびらい菌由来ペプチドで誘導されるリンパ球幼若化反応を調査した。その結果、CD3+/T細胞とCD4+/T細胞レベルの上昇とCD20+/B細胞とCD16+/NK細胞レベルの低下がほとんどすべての感染ザルで認められた。初期活性化マーカー(CD69)を発現しているCD4+/T細胞レベルが鼻尖端に接種した2頭で著しく増加したか、これは接種部位の炎症反応に伴う応答と考えられる。らい菌由来ペプチドでは、LpKとFAPを添加した場合に静脈内接種2頭と鼻腔内接種1頭で幼若化反応が認められたが、MMP-IIはいずれのサルにおいても幼若化反応を誘導しなかった。

## F 研究発表

### 1 論文発表

Lee WW, Nam KH, Terao K and Yoshikawa Y Age-related increase of peripheral CD4+/CD8+ double positive (DP) T lymphocytes in the cynomolgus monkey longitudinal study in relation to thymic involution Immunol, 2003 109(2) 217-225

KIRII Y, Inoue T, Yoshino K, Kayagaki N, Yagita H, Okumura K, Shibata H, Yoshikawa Y, Terao K Molecular cloning, functional characterization, and enzyme-linked immunosorbent assay of cynomolgus monkey Fas ligand J Immunol Methods 2003 278(1-2) 201-9

Shibata H, Hanazono Y, Ageyama N, Nagashima T, Ueda Y, Hasegawa M, Ozawa K, Yoshikawa Y, Terao K Collection and analysis of hematopoietic progenitor cells from cynomolgus macaques (*Macaca*

*fascicularis*) Assessment of cross-reacting  
monoclonal antibodies Am J Primatol 2003,  
61(1) 3-12

## 2 学会発表

なし

## G 知的所有権の出願・登録状況

なし

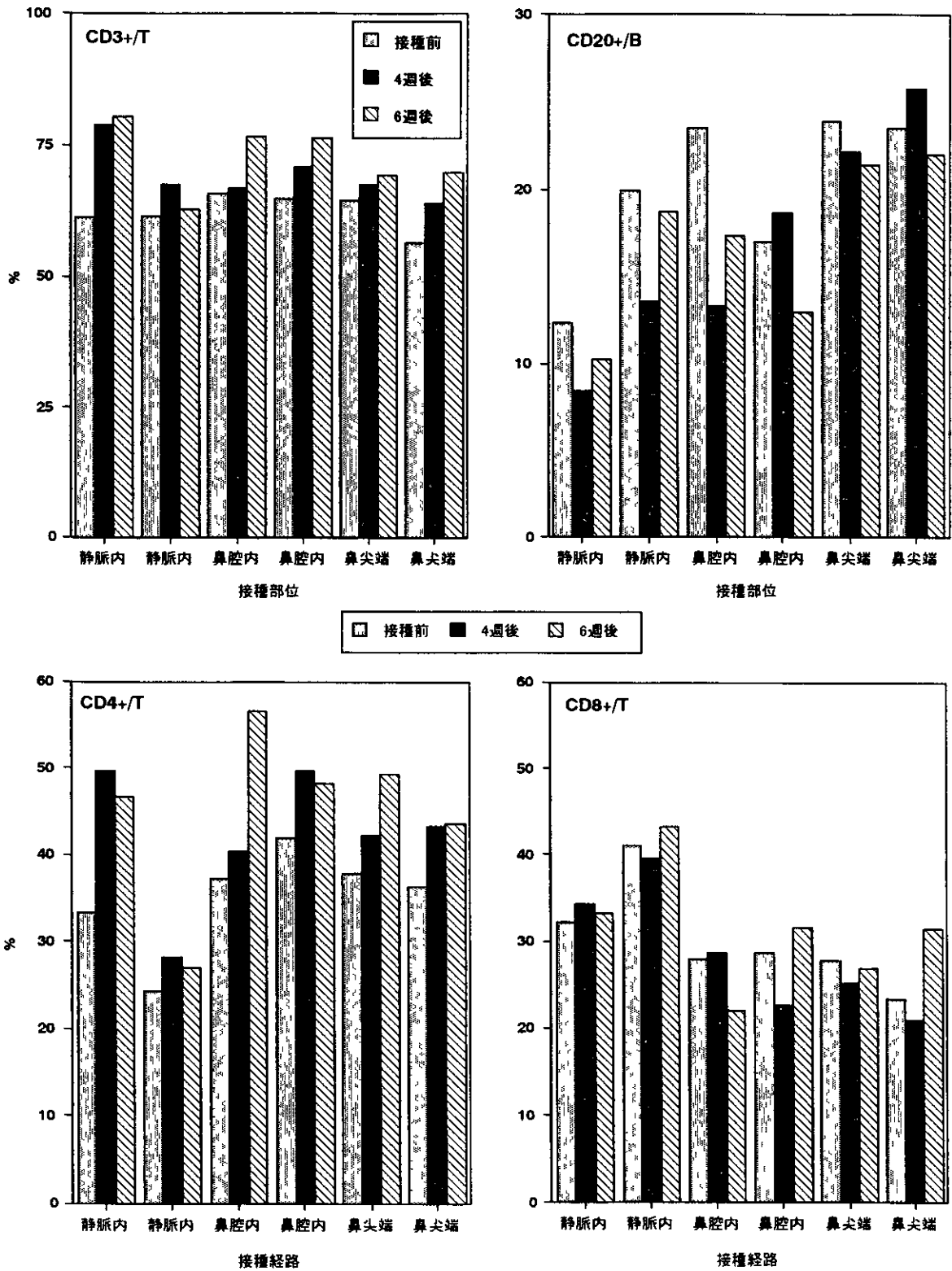


図1 らい菌接種ザルにおける主要リンパ球サブセットの変化(1)

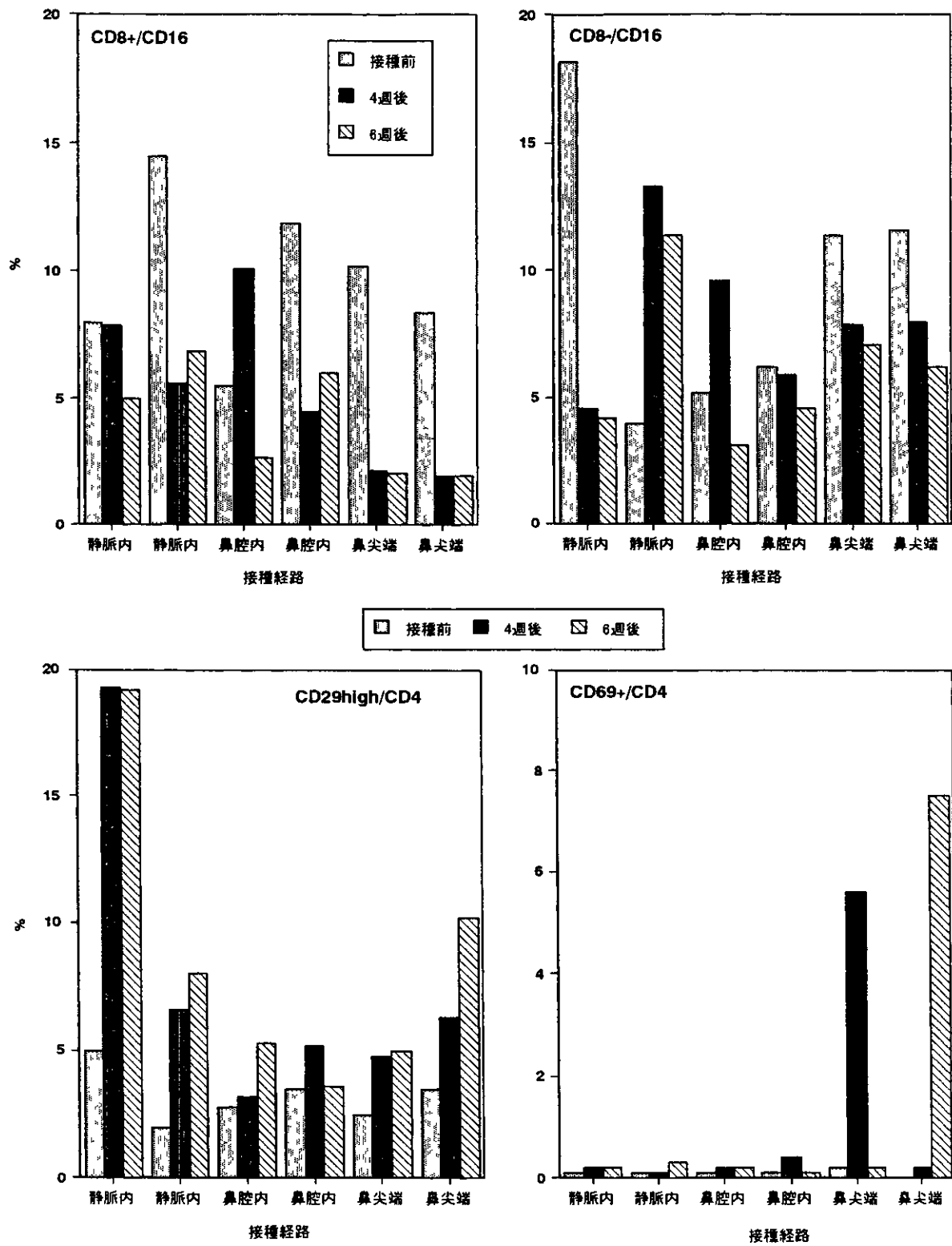


図2 らい菌接種ザルにおける主要リンパ球サブセットレベルの変化(2)



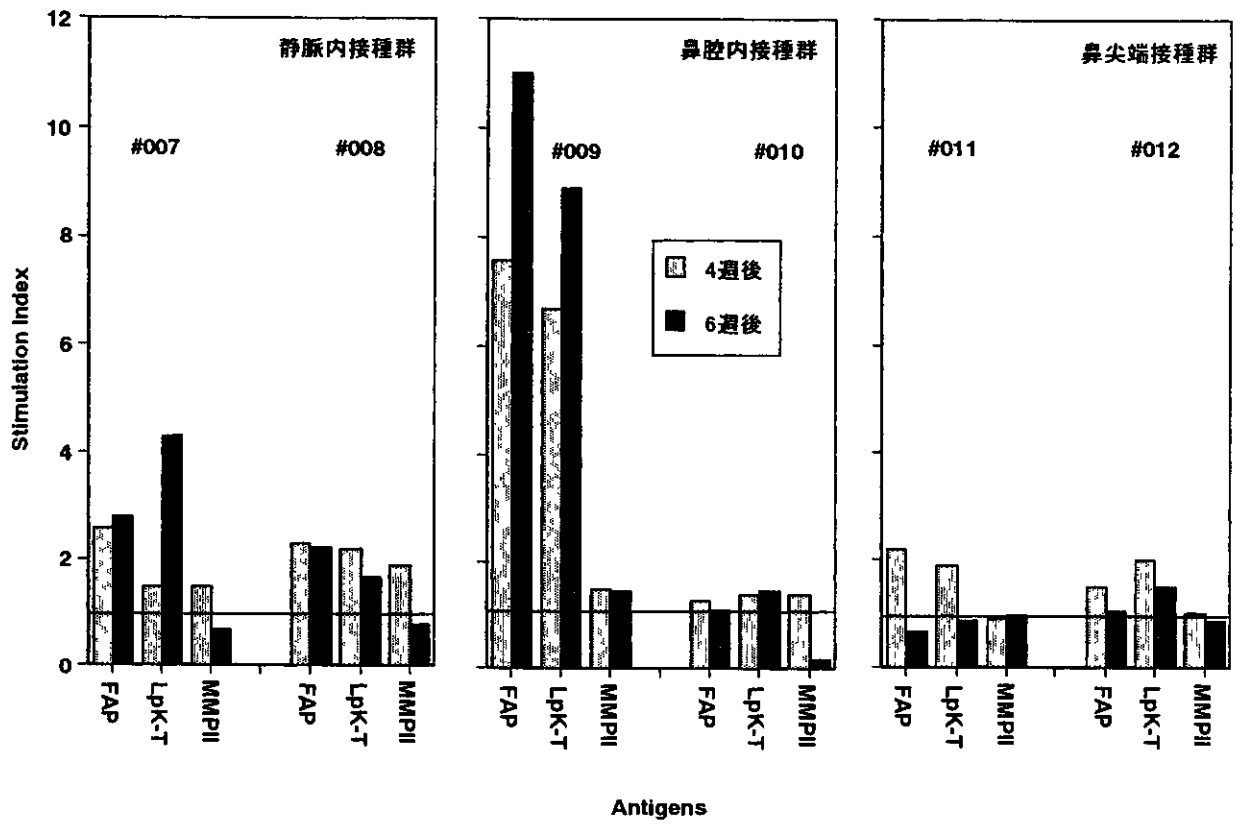


図3:らい菌由来ペプチドで誘導されるリンパ球幼若化反応

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

## ハンセン病発症状況の把握

平成 15 年度 分担研究報告書

分担研究者 石井 則久

（国立感染症研究所 ハンセン病研究センター）

ハンセン病発症状況の把握に関する研究

分担研究者 石井則久

国立感染症研究所ハンセン病研究センター生体防御部 部長

研究要旨

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。学会発表や雑誌掲載論文等から新規患者について検索し、それらをデータベース化して解析した。ハンセン病の新規患者は年間約15名前後で、日本人は5名前後で、ほとんどは60歳以上であった。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った。なお、平成15年（2003年）については、日本人1名（うち沖縄県出身者1名）、在日外国人6名（うちブラジル人3名）であった。

A 研究目的

日本におけるハンセン病の発生動向を探るために、公表されている文献を検索し、データベース化し、日本におけるハンセン病の動向を明らかにする。

B 研究方法

公表されている各種学会発表、論文発表等をもとに、ハンセン病の新規患者を検索した。検索内容は年齢、性、国籍、病型、治療内容、経過などである。

それらを元に、1993年から2003年までの新規患者をデータベース化して統計学的解析を行った。

（倫理面への配慮）すでに公表されている各種学会発表、論文発表等をもとに、ハンセン病の新規患者を検索したもので、倫理面において問題を生じない。

C 研究結果

平成15年（2003年）の新規ハンセン病患者調査を行った。平成16年1月5日現在8名の患者を登録した。調査の詳細は、日本人は男1名で、沖縄県出身者であった。70歳代で、病型はMB（多菌型）であった。一方、外国人患者は7名（男6，女1）、ブラジル人3名、インドネシア人1名、ネパール人1名、ミャンマー人1名、フィリピン人1名（女）であった。平均年齢は36.6歳、病型は6名がMB（多菌型）であった。報告元は皮膚科から6名、国立ハンセン病療養所皮膚科から1名、ハンセン病専門外来から1名であった。

1993年からの新規ハンセン病患者のデータベースを作成し、解析を行った。

D 考察

らい予防法廃止後、厚生省による新規患者調査は廃止され、ハンセン病の動向調査の継続が切望されていた。こ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。

今年度も引き続き新規ハンセン病患者調査を行った。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動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いては、毎年新規患者として多数登録されているので、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。

データベース化は1993年のデータから行った。新規患者については継続的経過を知ることは、治療効果や副作用、再燃、再発などの貴重な情報を得るために重要であるが、現実にはプライバシーの問題、主治医が変更になったり等で、実行は難しい状況である。

ハンセン病の報告先は殆どが皮膚科医である。そのため、皮膚科医を対象に啓発（ハンセン病について、疑診の時、検査方法、報告など）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、神経内科医などへも働きかけも必要である。

外国人患者の問題にも言及したい。在日外国人は新患の約2/3を占めている。ほとんどは労働のため来日しており、金銭的に困窮し、通院の時間も確保しづらいなど、継続治療に困難をきたしている。彼らを継続治療することは、国際関係などからも支援すべきである。さらに、日本における将来の労働力の不足が予想され、外国人患者の増加の予測をする必要がある。

日本における在日ブラジル人ハンセン

病患者の動向はブラジル本国における日系人の患者動向に一致する可能性がある。ブラジル本国で進められているWHO方式の治療や予防がいかに行進したか、またするかは、今後の動向に大きく影響するであろう。

## E 結論

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歳以上であり、例外的に沖縄県出身患者では若年発症することがある。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。

## F 健康危険情報

なし

## G 研究発表

### 1 論文発表

石井則久 Hansen 病 皮膚疾患最新の治療 2003-2004 (新村真人、瀧川雅浩編集), p137, 南江堂 (東京), 2003

石井則久、佐々木 津 皮膚知覚異常 最新皮膚科学大系第18巻(玉置邦彦総編集), p298-300, 中山書店 (東京), 2003

石井則久 抗酸菌薬 最新皮膚科学大系第2巻(玉置邦彦総編集), p100-102, 中山書店 (東京), 2003

石井則久 抗酸菌感染症 p1-12, 日本皮膚科学会研修委員会 (東京), 2003

石井則久 皮膚感染症の検査と診断 今日