

10. 服部俊夫、凌 虹、岡田信司、芦野有悟、宇佐美修：免疫再構築症候群 日本エイズ学会誌 Vol.5 No.1 33-41, 2003
 11. 服部俊夫：成人T細胞白血病 長寿科学事典 第1版 672-673, 2003
 12. 服部俊夫：HIV 感染症に発生し CD4 数の著明低下を認めたカリニ肺炎の治療。モダンフィジシャン Vol.23 No.5835-837, 2003
 13. 大河原雄一、服部俊夫：呼吸器系のウイルス感染 THE LUNG Vol.11 No.373-78, 2003
 14. 服部俊夫：抗インフルエンザ薬の進歩 Medical corner Vol.113 No.1 1-3, 2003
 15. 奈良正之、服部俊夫：ピアペネム (BIPM) が著効した肺炎球菌による両側性肺炎の 1 例 新薬と臨床 J.New.Rem. & Clin. Vol.52 No.8 60-62, 2003
 16. 玉田勉、服部俊夫：ウイルス感染における上気道と下気道 THE LUNG Vol.11 No.4 41-49, 2003
 17. 杉浦久敏、一ノ瀬正和、服部俊夫：NO と病態 気管支喘息と NO NO の気道における生理と喘息病態への関与。医学のあゆみ 2003, 204(9):684-689.
2. 学会発表
 1. Ling H, Usami O, Hattori T. The N-terminal of HIV-1 gp120 V3 loop may be responsible for its conformation-dependent interactions with cell surface molecules(s). 2003 Keystone Symposia HIV vaccine development: Banff, March 29-April 4, 2003
 2. Ling H, Usami O, Hattori T. Possible Involvement of N-Terminus of Synthetic V3 loop peptides in Their Direct Binding to Cell Surface US-Japan AIDS Meeting March 20-23, 2003. Okinawa Japan
 3. Usami O, Ling H, Hattori T Activation of HIV env conformational change of gp41 US-Japan AIDS Meeting March 20-23, 2003. Okinawa Japan
 4. 小荒井晃、大河原雄一、小川浩正、杉浦久敏、芦野有悟、岡田信司、小山次郎、服部俊夫：咽頭拭い液の PCR により早期にレジオネラ肺炎と診断され、良好な改善を示した一例 第 170 回日本内科学会東北地方会、仙台、2003 年 6 月 28 日
 5. 芦野有悟 芦野純子 服部俊夫：「栄養低下と老年者疾患」-結核、非定型抗酸菌感染症と血清葉酸値- (ワークショップ) 第 40 回臨床生理学会 仙台 2003 年 10 月 10 日
 6. 凌虹、宇佐美修、服部俊夫 V3 ループの細胞膜への結合は立体構造依存的で N 端が関与する。第 51 回 日本ウイルス学会 京都 2003 年 10 月 27-29 日
 7. 服部俊夫、宇佐美修、凌虹：HIV-1 Envelope の Entry に関与する立体構造変化を認識する感染個体由来抗体 第 52 回日本感染症学会東日本地方会 (第 50 回日本化学療法学会東日本支部、第 86 回日本細菌学会関東支部会合同学術集会)、横浜、2003 年 10 月 30 日
 8. 服部俊夫：感染防止用バイオハザード対策措置について 第 2 回東北国際保健研究会総会 (ワークショップ)、弘前、2003 年 11 月 2 日
 9. 北室知巳、服部俊夫、三木祐、菊池喜

博、佐藤功、三浦元彦：HIV 感染者
に合併したカリニ肺炎の治療に関する
検討 第 17 回日本エイズ学会学術集
会、神戸、2003 年 11 月 27-29 日

11. 凌虹、肖鵬、宇佐美修、服部俊夫：
抗 V3 ループ抗体による
Biotin-V3-BH10 の細胞膜結合抑制効
果 第 17 回日本エイズ学会学術集
会、神戸、2003 年 11 月 27-29 日

厚生労働科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）

（研究協力者）研究報告書

ユビキチン DNA-結核タンパク DNA を用いた 新しい結核ワクチンの開発

研究協力者 姫野國祐 九州大学大学院医学研究院 教授

研究要旨

結核菌由来の AG85B 遺伝子、MPB51 遺伝子、HSP65、およびトキソプラズマ原虫由来の SAG-1 遺伝子等とユビキチン遺伝子との融合遺伝子を構築した。ついで各々の感染宿主に対してそれらの融合 DNA を用いて遺伝子ワクチンを行い、その遺伝子産物であるユビキチン化された病原体抗原がプロテアソームでプロセッシングを受けることによりその病原体に特異的な CD8+T 細胞を強力に誘導するフュージョン DNA ワクチンを開発した。

A. 研究目的

申請者等はこれまでに宿主防御免疫機構からのエスケープ機構が細胞内寄生性病原体の種類により各々異なることを宿主マクロファージへの熱ショック蛋白(HSP65)の発現パターンの相違を指標として明らかにしてきた。本申請研究の目的は宿主防御免疫からのエスケープ機構に即した DNA ワクチンの開発ということにある。本申請研究により細胞内寄生性病原体の一種である結核菌に対する新規の DNA ワクチン法（含サイトカイン遺伝子治療法）の確立及び現実的なヒトを対象としたワクチン開発の方向づけが可能になる。

B. 研究方法

- 1) フュージョン DNA ワクチン効果確認
結核菌由来の各種遺伝子（AG85B,MPB51,HSP65 等）とユビキチン遺伝子とのフュージョン DNA を BALB/c マウスに遺伝子銃

を用いて免疫後、結核菌（*M. tuberculosis*）を感染させて、最も効果的なフュージョン DNA を確認する。

- 2) ワクチンベクターのユビキチンプロテアソーム経路への関与

作製したワクチンベクターは様々な細胞株に遺伝子導入を行い発現の確認を行い、また抗原蛋白のプロセッシング及び抗原提示機構を解析する。通常、MHC Class I への抗原提示にはユビキチンプロテアソームシステムによるプロセッシングが必須であると考えられており、その発動には細胞内での抗原蛋白質のポリユビキチン化が不可欠であると考えられる。その為、作製したワクチンベクターを細胞株に遺伝子導入を行い、導入抗原認識抗体による免疫沈降を行い、続いて抗ユビキチン抗体でプロットすることにより細胞内でのポリユビ

キチン化について検証する。次に作製したワクチンベクターを細胞株に遺伝子導入を行い、プロテアソーム阻害剤である MG-132 を用い、抗原蛋白質がプロテアソームによるプロセッシングを受けるためには抗原蛋白質のポリユビキチン化が必須の過程であることを確認する。

3) PA28 α - β -ノックアウトマウスを含むマウスモデルにおけるワクチンベクター導入効果の検討

マウスに対して、「フュージョンベクター」を単独に、もしくは「サイトカイン発現ベクター」とのコンビネーションで DNA ワクチンを行う。ワクチンには生体への遺伝子導入効率に優れた遺伝子銃を用いる。ワクチン後、同蛋白に対する特異抗体価、リンパ球の抗原特異的増殖反応・サイトカイン産生及び細胞傷害活性について解析を行い、「各フュージョンベクターによる DNA ワクチン」あるいは「サイトカイン遺伝子とのコンビネーション DNA ワクチン」の免疫誘導能並びにその特徴を明らかにする（遺伝子銃：現有設備）。その際、免疫プロテアソームの調節ユニット PA28 の構成サブユニットである α 、 β が共に欠損した PA28 α - β -マウスを用いて、ワクチンに対するユビキチンプロテアソームシステムの影響について *in vivo* での解析を行う。

(倫理面への配慮)

九州大学医学部実験動物委員会の承認を得て実験を行った。

C. 研究結果

本年度は主として結核菌と感染形態の非

常に類似したトキソプラズマ強毒株 (RH 株) 感染に対するフュージョン DNA ワクチン法を確立した。

1) まずトキソプラズマ抗原遺伝子である SAG-1 遺伝子とユビキチン遺伝子の融合を行った後に COS-7 細胞にそのフュージョン DNA を定常発現させ、抗 SAG-1 抗体で免疫沈降させた後に抗ユビキチン抗体を用い Western blotting で確認した。

2) ついで、ユビキチン遺伝子と SAG-1 遺伝子を融合させることにより、SAG-1 遺伝子産物がプロテアソームで processing を受けることを 1) で用いた COS-7 細胞とプロテアソーム阻害剤である MG-132 を用いて間接的に証明した。

3) 本融合遺伝子で BALB/c マウスに 2 週間毎に 4 回、遺伝子銃を用いて DNA ワクチンを行い、最終ワクチンの 2 週間後にトキソプラズマ RH 株を感染させた。図 A のごとく SAG-1 遺伝子による DNA ワクチンでは全く効果がなかったが、ユビキチン-SAG-1 融合遺伝子による DNA ワクチンでは 90 % 以上のマウスが生存し、強いワクチン効果が証明された。さらにユビキチン-SAG-1 遺伝子ワクチン群では SAG-1 を標的とした強い CD8+T 細胞によるキラー活性が認められた。

4) 本法のごとくユビキチンプロテアソーム系の応用による DNA ワクチン法は細胞内寄生病原体に対する全く新規の、そして強力な DNA ワクチン法であり、結核菌に対しても有効なワクチン法であることが示唆された。

5) 現在、結核菌に対するユビキチンプロテアソーム系の応用による DNA

ワクチン法を抗原遺伝子として、AG85B, MPB51 遺伝子および HSP65 遺伝子とユビキチン遺伝子とのフュージョン遺伝子の構築を完了している。

D. 考察

細胞内寄生病原体（結核、HIV、トキソプラズマ、マラリア等）や癌に対する防御免疫には MHC クラス I に拘束性のキラー CD8+T 細胞が主体となり MHC クラス II に拘束性の CD4+Th1 細胞がサポートする細胞性免疫が必須の関わりを持つ。またそれらの CD8+T 細胞や CD4+T 細胞の認識対象となるエピトープペプチドも多数同定されている。しかしながらそれらのペプチドを用いたワクチンでは上記の様な細胞性免疫の誘導は多くの場合不可能であり、またそれらのペプチドをコードする遺伝子のみを用いた従来の DNA ワクチンでは、抗原特異的 T 細胞が効率よく誘導されず、またたとえ誘導されても長期に維持される防御免疫も成立しにくい。しかし申請者等が開発したフュージョン DNA ワクチンとコンビネーション DNA ワクチンの組み合わせにより多種の細胞内寄生原虫へ対応が可能となるとおもわれる。

E. 結論

本申請計画では結核菌の AG85B 遺伝子、HSP65 遺伝子等とユビキチン遺伝子の融合遺伝子を構築し、各々の結核菌抗原に特異的な CD8+T 細胞を強力に誘導するフュージョン DNA ワクチンを開発した。さらにそれらのフュージョン DNA を CD8+T 細胞を含めた細胞性免疫を増強する Th1 タイプ CD4+T 細胞を活性化する IL-12 遺伝子や IL-15 遺伝子等のサイトカイン遺伝子と共導入することによるコンビネーション DNA ワクチンの応用も試み

る。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Zhang M., Ishii K., Obata C., Murata S., Chiba T., Tanaka K., Hisaeda H., Li Y., Furue M., Duan X. and Himeno K.: Melanoma immunotherapy by a DNA vaccine based on the ubiquitin-proteasome pathway. (2004) Gene Therapy in press
2. Li Y., Ishii K., Hisaeda H., Hamano S., Zhang M., Nakanishi K., Yoshimoto T., Hemmi H., Takeda K., Akira S., Iwakura Y. and Himeno K.: IL-18 gene therapy develops Th1-type immune responses in Leishmania major-infected BALB/c mice: is the effect mediated by the CpG signaling TLR α . (2004) Gene Therapy in press
3. Kotaro O., Li Y., Ishii K., Hisaeda H., Tang L., Duan X., Dainichi T., Maekawa Y., Katunuma N. and Himeno K.: Cathepsin L is crucial for Th1-type immune response during Leishmania major infection. (2004) Microbes and Infection in press
4. Hisaeda H, Maekawa Y, Iwakawa D, Okada H, Himeno K, Kishihara K, Tsukumo S, Yasutomo K.: Escape of malaria parasites from host immunity requires CD4+CD25+ regulatory T cells.(2004) Nature Medicine 10(1):29-30

5. Hamano S., Himeno K., Miyazaki Y., Ishii K., Yamanaka A., Takeda A., Zhang M., Hisaeda H., Mak T.W., Yoshimura A. and Yoshida H.: WSX-1 is required for resistance to Trypanosoma cruzi infection by regulation pro-inflammatory cytokine production.(2003)Immunity 19(5):657-667
 6. Seki YI., Inoue H., Nagata N., Hayashi K., Fukuyama S., Matsumoto K., Komine O., Hamano S., Himeno K., Inagaki-Ohara K., Cacalano N., O'Garra A., Oshida T., Saito H., Johnston JA., Yoshimura A. and Kubo M.: SOCS-3 regulates onset and maintenance of T(H)2-mediated allergic responses.(2003) Nat Med. 9(8): 1047-1054
 7. Katunuma N., Matsunaga Y., Himeno K. and Hayashi Y.: Insights into the roles of cathepsins in antigen processing and presentation revealed by specific inhibitors. (2003) Biol.Chem. 384:883-890
 8. Hisaeda H. and Himeno K.: Malaria vaccines that inhibit parasite spread by mosquito vectors. (2003) Recent Research Developments in Immunology 5:159-166
 9. 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. (2003) Vaccine 21(13-14): 1432-1444
 10. Sakai T, and Himeno K.: Gene gun-based in vivo gene transfer. Application to DNA vaccination. Methods Mol Biol. 2003, 215:181-91.
 11. 濱野真二郎、姫野國祐 寄生虫症における細胞性免疫とサイトカイン ライフサイエンス出版 治療学 37 (6) : 34-38 (2003)
2. 学会発表
 1. 久枝一、安友康二、姫野國祐 : マラリア原虫の免疫回避機構における抑制性 T 細胞の関与 (第 72 回日本寄生虫学会大会) 2003
 2. 石井一成、中野陽子、酒井徹、濱野真二郎、張満新、矢野明彦、姫野國祐 : ユビキチン-プロテアソーム経路を介するトキソプラズマ DNA ワクチン (第 72 回日本寄生虫学会大会) 2003
 3. 濱野真二郎、姫野國祐、石井一成、山中篤、吉田裕樹 : Trypanosoma cruzi 感染防御に果たす新規サイトカイン受容体 WSX-1 の役割 (第 72 回日本寄生虫学会大会) 2003
 4. Li Y, Hisaeda H, Hamano S, Ishii K, Zhang M, Himeno K. : Identification of Th1-type response-inducing peptide from Leishmania major LACK antigen (第 33 回日本免疫学会総会・学術集会) 2003
 5. Hamano S, Himeno K., Ishii K, Miyazaki Y, Takeda A, Zhang M, Hisaeda H, Mak TW, Yoshimura A, Yoshida H.: WSX-1 is required for resistance to Trypanosoma cruzi infection by regulation of Th2 responses and pro-inflammatory cytokine production. (第 33 回日本免疫学会総会・学術集会) 2003

6. Zhang M, Obata C, Ishii K, Murata S, Chiba T, Tanaka K, Hisaeda H, Duan X, Himeno K.: A novel DNA vaccine based on ubiquitin-proteasome pathway targeting 'self' antigen expressed in melanoma/melanocyte. (第 33 回日本免疫学会総会・学術集会) 2003
7. Duan X, Zhang M, Hisaeda H, Ishii K, Murata S, Chiba T, Tanaka K, Obata C, Himeno K. : A DNA vaccine encoding a fusion protein of ubiquitin and Tumor-associated Ag (TAA) of Lewis Lung Carcinoma induces strong anti-tumor immunity through ubiquitin-proteasome pathway. (第 33 回日本免疫学会総会・学術集会) 2003

調整剤及び動物・ヒトの感染症や皮膚病、癌の予防・治療方法
出願人 岡本電機有限会社、高橋幸則、姫野國祐
出願日 平成 12 年 7 月 28 日

4) 特許出願番号 特願 1990-014000
発明者 大久保新也
発明の名称 抗癌剤
出願人 大久保新也、佐藤光伸、姫野國祐
出願日 平成 2 年 6 月 27 日

2. 実用新案登録 特になし
3. その他 特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 特許出願番号 特願 2003-023507
発明者 姫野國祐、石井一成
発明の名称 細胞内寄生病原体に対する遺伝子ワクチン
出願人 株式会社産学連携機構九州
出願日 平成 15 年 1 月 31 日
- 2) 特許出願番号 特願 2002-302810
発明者 姫野國祐、古江増隆、前原喜彦
発明の名称 癌遺伝子ワクチン
出願人 株式会社産学連携機構九州
出願日 平成 14 年 10 月 17 日
- 3) 特許出願番号 特願 2000-229369
発明者 高橋幸則
発明の名称 動物・ヒト用免疫賦活

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
岡田全司	結核感染（サイトカインの病態への関与—感染症）	宮坂信之、 宮島篤編	医学の歩 み：サイ トカイン- state of arts	医歯薬 出版	東京	2004	i n press
岡田全司	肺結核（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）	編集 倉田毅 総合監修 高久史磨、 猿田享男、 北村惣一 郎、福井 次年	家庭医学 大全科	法研	東京	2004	i n press
岡田全司	肺炎（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）	編集 倉田毅 総合監修 高久史磨、 猿田享男、 北村惣一 郎、福井 次年	家庭医学 大全科	法研	東京	2004	i n press
岡田全司	肺膿瘍（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）	編集 倉田毅 総合監修 高久史磨、 猿田享男、 北村惣一 郎、福井 次年	家庭医学 大全科	法研	東京	2004	i n press

岡田全司	膿胸（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/呼吸器）	編集 倉田毅 総合監修 高久史磨、 猿田享男、 北村惣一 郎、福井 次年	家庭医学 大全科	法研	東京	2004	i n press
岡田全司	結核性髄膜炎（感染症：細菌・ウイルスなどによる感染症/脳）	編集 倉田毅 総合監修 高久史磨、 猿田享男、 北村惣一 郎、福井 次年	家庭医学 大全科	法研	東京	2004	i n press
岡田全司	結核ワクチン	“結核 第 4 版” 編 集泉孝英、 網谷良一	医学書院			2004	i n press
岡田全司	結核	“分子予 防環境医 学（生命 科学研究 の予防・ 環境医学 への統合 ”分子予 防環境医 学研究會 編	本の泉社			2003	150- 161
原 寿郎	小児の急性脳症、ライ症候群		今日の治 療指針			2004	
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		2003	
原 寿郎	細菌・真菌感染症		小児科学 （第 9 版）	文光堂		2003	

原 寿郎	高 IgE 症候群		総合アレルギー学	南山堂		2003	
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		2003	
原 寿郎	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		2003	
原 寿郎	ママからのありがたくないプレゼントー母子感染ー小児疾患のとらえかたー眼でみるベッドサイドの病態生理ー			文光堂		2003	
原 寿郎	リウマチ熱		今日の治療指針 2003 年版ー私はこう治療している	医学書院		2003	
原 寿郎	先天性免疫不全症 PART V		病弱教育の視点からの医学事典	ジアース教育新社		2003	
竹田 潔	Toll-like Receptors.		Ann u Rev Immunol.			2003	335-76
小出幸夫	Ag85 分子 DNA ワクチンによる抗結核細胞性免疫の誘導		Annual Review 免疫	中外医学社		2004	
鈴木克洋	気管支結核、気管支鏡			医学書院		2003	
鈴木克洋	Nursin Selection 呼吸器疾患 感染症 肺結核 木村謙太郎、松尾ミヨ子編		肺炎・肺化膿症			2003	94-105

鈴木克洋	抗結核薬	和田攻、 大久保昭 行、矢崎 義雄、大 内尉義編	治療薬 ガイド 2003-200 4 抗結核 薬			2003	591-94
鈴木克洋	第 18 章 びまん性陰影 を呈する感染性疾患	泉孝英監 修	びまん 性肺疾 患の臨 床-診断 ・管理 ・治療 と症例- 第3版			2003	230-39
服部俊夫	成人T細胞白血病		長寿科学 事典			2003	672-73

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	Induction of protective 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	72(4)	2014-21	2004
岡田全司	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
岡田全司	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.	Rational Design of Vaccine and Immunotherapeutics Keystone Symposia	67		2004
岡田全司	Induction of protective cellular immunity against Mycobacterium tuberculosis using a DNA vaccine encoding MPB51 antigen carried by attenuated suicide Listeria monocytogenes and identification of T-cell epitopes of the antigen.	Thirty-eighth Research Conference on Tuberculosis and Leprosy, US-Japan Cooperative Medical Science Program		32-8	2003
岡田全司	Up-to-date understanding of tuberculosis immunity.	Kekkaku	78(1)	51-55	2003
岡田全司	Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis	Keystone Symposia	93	335	2003

岡田全司	Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis	FASEB	17(7)	C 25, 32.9.	2003
岡田全司	Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis.	Thirty-Eighth Tuberculosis and Leprosy Research Conference US-JAPAN Cooperative Medical Science Program		191	2003
岡田全司	Novel (Recombinant BCG- and DNA-)Vaccination against Tuberculosis .	The Awaji International Forum Infection Immunity.	3	126	2003
岡田全司	L523S, an RNA-binding protein as a potential therapeutic target for lung cancer.	Br J Cancer.	88(6)	887-94	2003
岡田全司	Baculovirus virions displaying Plasmodium berghei circumsporozoite protein protect mice against malaria sporozoite infection.	Virology	316(1)	161-70	2003
岡田全司	新しい抗結核ワクチン開発の現状 “結核病学会シンポジウム”	結核	出版中		2004
岡田全司	新たな結核ワクチン開発 “特集Ⅱ：感染免疫における新知見”	臨床免疫	出版中		2004
岡田全司	1週1話 新たな抗結核ワクチン	日本医事新報	4121	89	2003
岡田全司	国立病院・療養所における臨床研究と評価 呼吸器疾患(結核・肺がん)に対する臨床研究(新しい結核ワクチン,肺がんワクチン及び新しい診断法・予防法の開発)と評価	医療	57(1)	51-3	2003

岡田全司	抗結核キラー T とリコンビナント BCG-DNA ワクチン・及びサブユニットワクチンの開発による新しい予防・診断・治療法（マウス、モルモット、カニクイザルを用いた）平成 14 年度日米医学協力計画 Annual report 2002 U.S. Japan cooperative medical science program tuberculosis and leprosy panel	結核・ハンセン病専門部会年次報告書		185-92	2003
岡田全司	各種遺伝子操作動物を用いた発ガン予防とがん進展抑制の評価システムの確立.	平成 12 年度～平成 14 年度文部科学省科学研究費補助金 基盤研究 (B)		1-9 85-7	2003
坂谷光則	A Clinical Study on tuberculosis among young adults in Japan: analysis on patients admitted to national hospitals in Kanto- and Kinki-areas in the year 2000.	Kekkaku	78(8)	525-31	2003
坂谷光則	High-Resolution CT of Asbestosis and Idiopathic PulmonaryFibrosis.	A m . J . Roentgenol.	181 (1)	163-69	2003
坂谷光則	びまん性肺陰影を読む 非結核性抗酸菌感染症	総合臨床	52	1979-84	2003
坂谷光則	慢性肺気腫患者における 3D-CT による気腫化(%LAA)と肺機能検査との比較	臨床放射線	48(1)	133-36	2003
坂谷光則	若年者結核の臨床的検討	結核	78(8)	525-53	2003
坂谷光則	肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解 - 2003 年	結核	78	569-72	2003
矢野郁也	Prospective Clinical Evaluation of the Serologic Tuberculous Glycolipid Test in Combination with the Nucleic Acid Amplification Test.	J. Clin. Microbiol	41(3)	1322-5	2003
矢野郁也	Major CD8 T Cell Response to Live Bacillus Calmette-Guerin is Mediated by CD1 Molecules.	J. Immunol.	170	5345-8	2003

矢野郁也	Bacterial Ceramides and Sphingophospholipids Induce Apoptosis of Human Leukaemic Cells.	Microbiology	149	2071-81	2003
矢野郁也	Structural Analysis of Sphingophospholipids derived from <i>Sphingobacterium spiritivorum</i> , the Type Species of Genus <i>Sphingobacterium</i> .	Biochim. Biophys. Acta.	1635 (2-3)	83-92	2003
矢野郁也	肺結核抗酸菌抗体	綜合臨床	52(1)	135-142	2003
螺良英郎	医療と倫理 まだ若い後輩たちへ 50年余の医師生活からのメッセージ 座右銘と死生観	THE LUNG-perspectives	11	219-221	2003
螺良英郎	医療と倫理 まだ若い後輩たちへ 50年余の医師生活からのメッセージ 医学研究について.	THE LUNG-perspectives		89-92	2003
大原直也	MgcRacGAP regulates membrane blebbing through RhoA during cytokinesis.	Exp. Cell. Res.	In press.		2004
大原直也	Deregulation and mislocalization of the cytokinesis regulator ECT2 activate the Rho signaling pathways leading to malignant transformation.	J. Biol. Chem.	279	7169-79	2004
大原直也	Infection-induced up-regulation of the costimulatory molecule 4-1BB in osteoblastic cells and its inhibitory effect on M-CSF/RANKL-induced in vitro osteoclastogenesis.	J. Biol. Chem.	In press.		2004
大原直也	The major structural components of two cell-surface filaments of <i>Porphyromonas gingivalis</i> are matured through lipoprotein precursors.	Mol. Microbiol. New Microbiol.	In press.		2004
大原直也	Induced sensitization to nickel in guinea pigs immunized with mycobacteria by injection of purified protein derivative with nickel.		26	101-8	2003

大原直也	Protective ability of anti-HIV recombinant BCG on guinea pig pulmonary tuberculosis, and safety and stability.	Thirty-eighth Joint Research Conference on Leprosy and Tuberculosis: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program.		180	2003
大原直也	分子遺伝学的性状、「非結核性（非定型）抗酸菌症の基礎と臨床」、斎藤肇、大泉耕太郎、阿部千代治監修	結核予防会	in press.		2004
大原直也	弱毒リステリアをキャリアとした抗結核菌 DNA ワクチンの研究 .Annual report 2002 U.S. Japan cooperative medical science program tuberculosis and leprosy panel	平成 14 年度日米医学協力計画 結核・ハンセン病専門部会年次報告書		193-6	2003
吉田栄人	Protection and synergism by recombinant fowl pox vaccines expressing multiple genes from Marek's disease virus.	Avian Dis.	47	549-58	2003
吉田栄人	Five different glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants found among 11 G6PD-deficient persons in Flores Island, Indonesia.	J Hum Genet.	48	541-4	2003
吉田栄人	T cell 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 farimnae.	Allergy	58	139-45	2003

吉田栄人	Two cases of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient Nepalese belonging to the G6PD Mediterranean-type, not India-Pakistan sub-type but Mediterranean-Middle East sub-type.	J Hum Genet.	48	275-7	2003
吉田栄人	A rapid single-step screening method for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in field application.	Jpn J Trop Med Hyg.	31	93-7	2003
吉田栄人	Predominant cell-mediated immunity in the oral mucosa: gene gun-based vaccination against infectious diseases.	J Dermatol Sci.	3	203-10	2003
倉島篤行	Secular increase in the incidence rate of drug-induced hepatitis due to anti-tuberculosis chemotherapy including isoniazid and rifampicin.	Kekkaku.	78(4)	339-46	2003
倉島篤行	Comparative evaluation of the isothermal and chimeric primer-initiated amplification of nucleic acids (ICAN) and Roche Amplicor PCR and culture for detecting Mycobacterium tuberculosis complex in sputum samples.	Kekkaku	78(8)	533-9	2003
倉島篤行	Characteristics and treatment outcomes of INH-resistant or RFP-resistant tuberculosis.	Kekkaku	78(10)	611-7	2003
倉島篤行	Agranulocytosis due to anti-tuberculosis drugs including isoniazid (INH) and rifampicin (RFP)--a report of four cases and review of the literature.	Kekkaku	78(11)	683-9	2003
倉島篤行	等温キメラプライマー核酸増幅(ICAN)法を用いた結核菌群検出キットの従来法との比較検討	結核	78	533-539	2003
倉島篤行	BCG 接種の考え方	臨床医	26	1857-59	2003
倉島篤行	サルコイドーシスと抗酸菌感染症。	呼吸器科	3	45-48	2003

倉島篤行	Mycobacterium abscessus の感染を合併した外因性リポイド肺炎の 1 例。	日本呼吸器学会 雑誌	41	14-18	2003
倉島篤行	手術前、急速に肺野に浸潤影が進展した肺真菌症。	日本医真菌学会 雑誌	43	65	2003
倉島篤行	非定型抗酸菌症治療におけるニューキノロン剤投与の現状と問題点について	結核	78	226	2003
倉島篤行	肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解 - 2003 年	結核	78(8)	569-572	2003
土肥義胤	Distinctive bacteria-binding property of cloth materials.	Am J Infect Control	32	27-30	2004
土肥義胤	Growth of Pseudomonas aeruginosa in peripheral blood polymorph nuclear leukocytes of elderly persons.	J. Clin. Microbiol.	in press		2004
土肥義胤	活動性肺結核患者の末梢血単球の IFN- γ に対する応答性の低下 第 76 回日本細菌学会総会 (2003)	日本細菌学雑誌	58(1)	301	2003
土肥義胤	活動性肺結核症患者の末梢血単球の殺菌能が低下している原因 第 29 回日本看護研究学会学術集会	日本看護研究学会雑誌	26(3)	139	2003
菅原 勇	Vaccination of guinea pigs with DNA encoding Ag85A by gene gun bombardment.	Tuberculosis	83	331-337	2003
菅原 勇	Mycobacterial infection in MyD88-deficient mice.	Microbiol. Immunol.	47	841-847	2003
菅原 勇	WR mice are highly susceptible to primary infection with M. tuberculosis.	Infect. Immun.	71	66-72	2003
菅原 勇	Mycobacterial infection in TLR2 and TLR6 knockout mice.	Microbiol. Immunol.	47	327-336	2003
菅原 勇	Relative importance of STAT4 in murine tuberculosis.	J. Med. Microbiol.	52(1)	29-34	2003
原 寿郎	Characteristic expression of aryl hydrocarbon receptor repressor gene in human tissues: organ-specific distribution and variable induction patterns in mononuclear cells.	Life Sciences	74(8)	1039-49	2004

原 寿郎	Female agammaglobulinemia due to Bruton's tyrosine kinase deficiency caused by extremely skewed X-chromosome inactivation.	Blood.	in press		2004
原 寿郎	Tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome with a novel mutation in the TNFRSF1A gene in a Japanese family.	Eur J Pediatr	163(1)	30-2	2004
原 寿郎	Lymphoproliferative Disease in Childhood: Clinical and biological role of cytokines.	Research Advances in Blood by GLOBAL RESEARCH NETWORK	in press		2004 [*]
原 寿郎	mRNA Expression of Apoptosis-Associated Genes in Infant Acute Lymphoblastic Leukemia: Low Fas Expression is an Independent Predictor for Poor Prognosis.	Leukemia	18(2)	365-8	2004
原 寿郎	Association study between interleukin-12 receptor beta1/beta2 genes and type 1 diabetes or asthma in the Japanese population.	Immunogenetics	55(3)	189-92	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	Functional MxA promoter polymorphism associated with subacute sclerosing panencephalitis in Japan.	Neurology	62(3)	457-60	2003
原 寿郎	Detection of interferon-gamma-inducible chemokines in human milk.	Acta Paediatr.	92	659-665	2003
原 寿郎	Th1 and Th1-inducing cytokines in Salmonella infection.	Clin Exp Immunol	131	111-117	2003

原 寿郎	Cytokine imbalance in hyper-IgE syndrome: reduced expression of transforming growth factor- β and interferon- γ genes in circulating activated T cells.	Br J Haematol	121	324-331	2003
原 寿郎	Increased serum levels of interferon- γ -inducible protein 10 and monokine induced by gamma interferon in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis.	Clin Exp Immunol	133	448-453	2003
原 寿郎	Dominant β -thalassemia with Hb Hradec Kralove: enhanced hemolysis in the spleen.	Int J Hematol	in press		2003
原 寿郎	Quantification of circulating varicella zoster virus-DNA for the early diagnosis of visceral varicella	J Infect	47	133-138	2003
原 寿郎	The lipocalin 24p3, which is an essential molecule in IL-3 withdrawal-induced apoptosis, is not involved in the G-CSF withdrawal-induced apoptosis.	Eur J Haematol	71	412-417	2003
原 寿郎	Human cord blood CD25 ⁺ CD4 ⁺ T cells: a novel immunoregulatory population with naive phenotype.	Exp Hematol	in press		2003
原 寿郎	Asthma-like Attacks Resulting from the Isolated Congenital Left Pulmonary Artery Agenesis with Right Main Bronchus Stenosis.	Pediatr Cardiol.	24	507-509	2003
原 寿郎	Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in children with cancers.	J Pediatr Hematol Oncol	25	236-9	2003
原 寿郎	Founder effect of the C9 R95X mutation in Orientals.	Hum Genet	112	244-8	2003
原 寿郎	Inducible and endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphisms in Kawasaki disease.	Pediatr Int	45(2)	130-4	2003
原 寿郎	$\alpha\beta$ 型 T 細胞レセプター欠損による複合免疫不全症	臨床免疫	40		2003