

2. Matsushita, S., Uemura, Y., Ohyama, H. Signal transduction through HLA-DQ molecules alter dendritic-cell function to enhance Th2 differentiation. XXIII EAACI Congress. (Amsterdam, Netherlands) 2004 June, XXIII EAACI Congress Programme, 92.
 3. Ohyama, H., Takeuchi, K., Ogata, K., Namisato, M., Fukutomi, Y., Suzuki, M., Uemura, Y., Matsushita, S. The polymorphism on the 5' flanking region of IL-12 receptor $\beta 2$ gene confers the susceptibility to mycobacterial infection. 12th International Congress of Immunology & 4th Annual Conference of FOCIS. (Montreal, Canada) 2004 July, Abstracts Tuesday, July 20, 2004, 191B.
 4. Ohyama, H., Ogata, K., Takeuchi, K., Namisato, M., Fukutomi, Y., Suzuki, M., Uemura, Y., Tsujimura, T., Terada, N., Matsushita, S. Polymorphism on the 5' flanking region of IL12R2 affects establishment of clinical type of leprosy. Fortieth Anniversary United States-Japan Cooperative Medical Science Program. (Kyoto, Japan) 2004 December, Program & Abstracts, 161.
 5. 植村靖史, 鈴木元晴, 劉天懿, 大山秀樹, 松下祥: ヒトインバリアントNKT細胞サブセットの樹状細胞を介した免疫抑制機構. 第54回日本アレルギー学会総会(横浜), 2004年11月, Japanese J. Allergology, 53, 1010.
 6. 鈴木元晴, 植村靖史, 劉天懿, 大山秀樹, 松下祥 (2004) 子宮 Th2 環境の維持における脱落膜 NKT 細胞の役割. 第54回日本アレルギー学会総会(横浜), 2004年11月, Japanese J. Allergology, 53, 1010.
 7. 劉天懿, 植村靖史, 鈴木元晴, 大山秀樹, 松下祥 (2004) 環境物質が有するヒトアレルギー誘導活性を試験管内で評価する実験系の確立. 第54回日本アレルギー学会総会(横浜), 2004年11月, Japanese J. Allergology, 53, 1012.
 8. 植村靖史, 劉天懿, 鈴木元晴, 黄成日, 成田弥生, 大山秀樹, 松下祥: ヒト V α 24 インバリアントNKT細胞サブセットの樹状細胞を介した免疫抑制機構. 第34回日本免疫学会総会・学術集会(札幌), 2004年12月, 日本免疫学会総会・学術集会記録, 34, 125.
 9. 劉天懿, 植村靖史, 成田弥生, 黄成日, 鈴木元晴, 大山秀樹, 松下祥: 環境物質が有するヒトアレルギー誘導活性を迅速に評価する実験系の確立. 第34回日本免疫学会総会・学術集会(札幌), 2004年12月, 日本免疫学会総会・学術集会記録, 34, 131.
 10. 鈴木元晴, 植村靖史, 劉天懿, 黄成日, 成田弥生, 大山秀樹, 松下祥: 妊娠子宮 Th2 環境の維持における脱落膜 non-invariant NKT 細胞の役割. 第34回日本免疫学会総会・学術集会(札幌), 2004年12月, 日本免疫学会総会・学術集会記録, 34, 336.
 11. 劉天懿, 植村靖史, 鈴木元晴, 大山秀樹, 松下祥: 環境化学物質が有するヒトアレルギー誘導活性を試験管内で評価する実験系の確立. 第4回分子予防環境医学研究会(東京), 2004年12月, 抄録集.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 (申請中)
名称; 「インターフェロンガンマ (IFN- γ) 低産生に関わる IL12R プロモーター領域の多型とその検出方法」
発明考案者; 緒方是嗣, 大山秀樹, 松下祥, 山本卓志
 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16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）

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1室長

研究協力者 宮本友司 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1室研究員

研究要旨 らい菌の感染経路は未だ不明である。感染者の鼻腔粘膜に菌の存在が確認されることより、鼻腔を介した感染が疑われる。一般に鼻腔内にワクチン投与を施し、免疫誘導を惹起することは困難とされている。そこで、効率的に鼻腔内に抗らい菌免疫誘導を惹起する投与法の開発を行った。粘膜細胞と親和性の高い σ 蛋白と、らい菌由来 Fibronectin attachment protein (FAP) もしくは Major membrane protein II(MMP II)の融合蛋白を調整し、マウス鼻腔内投与を行い、脾臓細胞及び nasal associated lymph tissue (NALT)の抗原応答性増殖能、及び IFN- γ 産生能の検討の結果、 σ 蛋白融合蛋白投与群に上昇を認め、有効な投与方法であることを示した。また、FAP は、菌感染初期に fibronectin を介し、宿主細胞への接着に関与することが示されている。他の抗酸菌においてらい菌 FAP と高い相同性を示す蛋白が存在する。しかし、FAP の機能については未だ解明されていない点が多い。そこで、FAP の詳細な機能を明らかにする目的で、*Mycobacterium smegmatis* をモデルとした FAP 変異株の作製・解析を行った。その結果、FAP はらい菌などの抗酸菌において菌体表層を保護する重要な役割を果たすことが示唆され、ワクチンの候補抗原であることが示された。

A.研究目的

ハンセン病の感染予防ワクチンは、その感染門戸に、抗らい菌免疫を誘導することが望まれる。鼻腔は、感染経路の一つである可能性が示唆されている。そのため、鼻腔内に抗らい菌免疫を誘導する投与方法開発を目的とした。また、らい菌を含む抗酸菌に存在するタンパク質 fibronectin attachment protein (FAP)は、感染初期過程において細胞接着に関与することが知られているが、その機構や細胞間の相違など詳細に検討されていない。そこで、抗酸菌の FAP 変異株を作製・解析することで病原性因子としての機能解析、ワクチンの標的分子

候補としての可能性を検討した。

B.研究方法

粘膜に親和性を持つ σ 因子とらい菌由来 FAP もしくは、MMP II 蛋白の融合蛋白を MBP を用い大腸菌発現・調整を行った。得られた蛋白をマウスへ 20 μ g/頭、1 週間隔で 3 回投与し、NALT 及び脾臓細胞を調整した。免疫応答解析用抗原調整のため MMP II 可溶抗原の調整を行った。pCold I ベクターへ MMP II のクローニングを行い、15°Cにおいて IPTG 誘導・発現を行い His カラムにより、可溶性蛋白の精製を行った。両抗原に対する細胞増殖性

応答の検討は、脾細胞では、 2×10^4 細胞、NALT では 1×10^4 細胞へ段階希釈抗原を添加4日後 WST-1 を用い色素検出による生細胞の検討を行った。IFN- γ 産生は、細胞調整後、IL-2 を添加し、4 日後 ELISA 法にて培養上清中の IFN- γ 量を測定した。

FAP の機能解析は、モデルとする迅速発育抗酸菌 *M. smegmatis* 変異株作製のため FAP 遺伝子の周辺領域を持つ変異株作製用ベクターを構築した。本ベクターを野生株に導入し、薬剤マーカーを指標とした二段階の選抜により変異株の単離を行った。変異株及び野生株の形態は、液体培養菌体を抗酸菌染色した後、光学顕微鏡下(1000 倍)で観察した。さらに菌体の生化学的性状を評価する手法として、疎水性分子であるヘキサデカンとの親和性を測定した。

(倫理面への配慮)

動物を用いた実験は国立感染症研究所動物実験委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

pCold I ベクターへ MMP II をクローニング後、 15°C にて、誘導・発現を行い、His タグカラムにて精製した(図 1A)。免疫原である MBP-MMP II と精製 His-MMP II を抗原とし、ELISA 法により抗 MMP II 単抗体との反応性を比較検討した結果、His-MMP II は、MBP-MMP II と遜色ない反応性であった(図 1B)。経鼻免疫による液性免疫応答検討のため His-MMP II を抗原に用い、経鼻免疫 4 週後のマウス血漿、糞便中の抗体価を測定した。その結果、両抗原共に、血漿、糞便中 IgA 抗体価は、 σ 因子付加抗原において上昇していた。血漿中 IgG 抗体価に差は認められなかった(図 2)。脾臓細胞の細胞増殖性応答では、FAP、MMP II 共に σ 因子の

存在による差異は認められなかった(図 3)。しかし、NALT 単核球では、 σ 因子融合型免疫マウスにおいて増殖性は、非融合型に比較し上昇していた(図 4)。IFN- γ 産生能では、NALT において、 σ 因子融合型免疫群は、非融合型免疫群に比較し、上昇していた(図 5)。

FAP の機能解析の結果、単離株は PCR により、染色体上の FAP 遺伝子が完全に欠失している変異株であることを確認した。形態について野生株との比較を行ったところ、液体培養時において変異株は著しく凝集する増殖形態を示した(図 6)。さらに、変異株は野生株に比べより強いヘキサデカンとの親和性を示したことから、菌体表層の疎水性が増大していることが判明した(図 7)。

D. 考察

これまで MMP II を大腸菌に発現させる際、MBP との融合型が唯一可溶蛋白として充分量の調整が可能であった。これは、融合型を抗原として用いた場合、免疫応答解析の際に MBP の抗原性の混入が避けられないため、その影響を考慮した実験系を用いることになる。今回、 15°C の低温において、充分量の可溶性 His-MBP の調整が可能になったことは、MBP の抗原性への考慮を不要にし、実験結果の信頼性を上げるものと考えられる。FAP に関しては、免疫抗原として MBP-FAP を、解析用抗原として GST-FAP を用いていたが、本年度より His-FAP を用い検討を行った。

細胞増殖能、IFN- γ 産生能が共に NALT 単核球では、 σ 因子融合群が、非融合群に比較し上昇していることは、 σ 因子の付加による経鼻免疫は、細胞性の粘膜免疫誘導の増強を示すと考えられる。

FAP の機能解析の結果より、変異株が菌体

表層の疎水性増大に伴う強い凝集性を示したことは、FAP が抗酸菌において菌体の保護という重要な生理的役割を担っていることを示唆している。従って、FAP の阻害により菌体の異常な増殖形態を引き起こすことから、有効なワクチンの候補分子と成りうる可能性が示された。

E. 結論

粘膜親和蛋白 σ 因子により、NALT 単核球の細胞性免疫誘導が増強された。

FAP の機能について変異株を用いた解析より、FAP は菌体の保護に重要な分子の一つであることが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miyamoto Y., Mukai T., Takeshita F., Nakata N., Maeda Y., Kai M., Makino M. Aggregation of mycobacteria caused by disruption of fibronectin-attachment protein-encoding gene. FEMS Microbiol Lett. 236 (2): 227-234, 2004.
2. 牧野正彦、鈴木幸一、福富康夫、山下康子、前田百美、宮本友司、向井 徹、中田登、甲斐雅規、山崎利雄、儀同 政一、松岡正典. ハンセン病基礎医学研究のトピックス. Jpn. J. Leprosy 74:3-22, 2005
3. Maeda, Y., T. Mukai, J. Spencer, and M. Makino. Identification of Immunomodulating Agent from *Mycobacterium leprae*. Infect. Immunity, 2005, in press.

2. 学会発表

1. Makino, M., M. Maeda, T. Mukai, and N. Ishii. Development of a new vaccine

candidate against mycobacteria. 4th The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji Island, Hyogo, Japan.30 August-2 September, 2004,

2. Miyamoto, Y., T. Mukai, N. Nakata, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. The genes involved in glycosylation steps of mycobacterial glycopeptidolipids. 4th The Awaji International Forum on Infection and Immunity, Awaji Island, Hyogo, Japan.30 August-2 September, 2004,
3. Makino, M., Y. Maeda, and T. Mukai. Identification of anti-mycobacterial host defense-associated antigen and assessment of its immunological significance. Fortieth Anniversary US-Japan Cooperative Medical Science Program. 39th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Kyoto, December 7-10, 2004.
4. Mukai T., Y. Miyamoto, M. Matsuoka, T. Yamazaki, and M. Makino. Loop-mediated isothermal amplification of the *dnaA* sequence for rapid detection of *Mycobacterium leprae*. Fortieth Anniversary US-Japan Cooperative Medical Science Program. 39th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Kyoto, December 7-10, 2004.
5. 宮本友司、向井 徹、武下文彦、中田 登、甲斐雅規、牧野正彦. 抗酸菌糖脂質 Glycopeptidolipids (GPLs) 糖転移酵素遺伝子の破壊株作製とその機能解析. 第 77 回日本細菌学会総会. 2004 年 4 月 大阪
6. 向井 徹, 宮本友司, 前田百美, 牧野正彦. DC-SIGN を介した抗酸菌感染の解析. 第 77 回日本細菌学会総会 2004 年 4 月 大阪
7. 向井 徹, 宮本友司, 武下文彦, 牧野正彦.

LAMP 法によるらい菌遺伝子の検出.第 77
回日本ハンセン病学会総会・学術大会
2004 年 5 月 大宮

8. 牧野正彦, 前田百美, 向井 徹, 山下康子,
石井則久. 自然免疫および獲得免疫の活
性化能を有する新たな抗酸菌抗原の同定.
第 34 回日本免疫学会総会 2004 年 12 月
札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

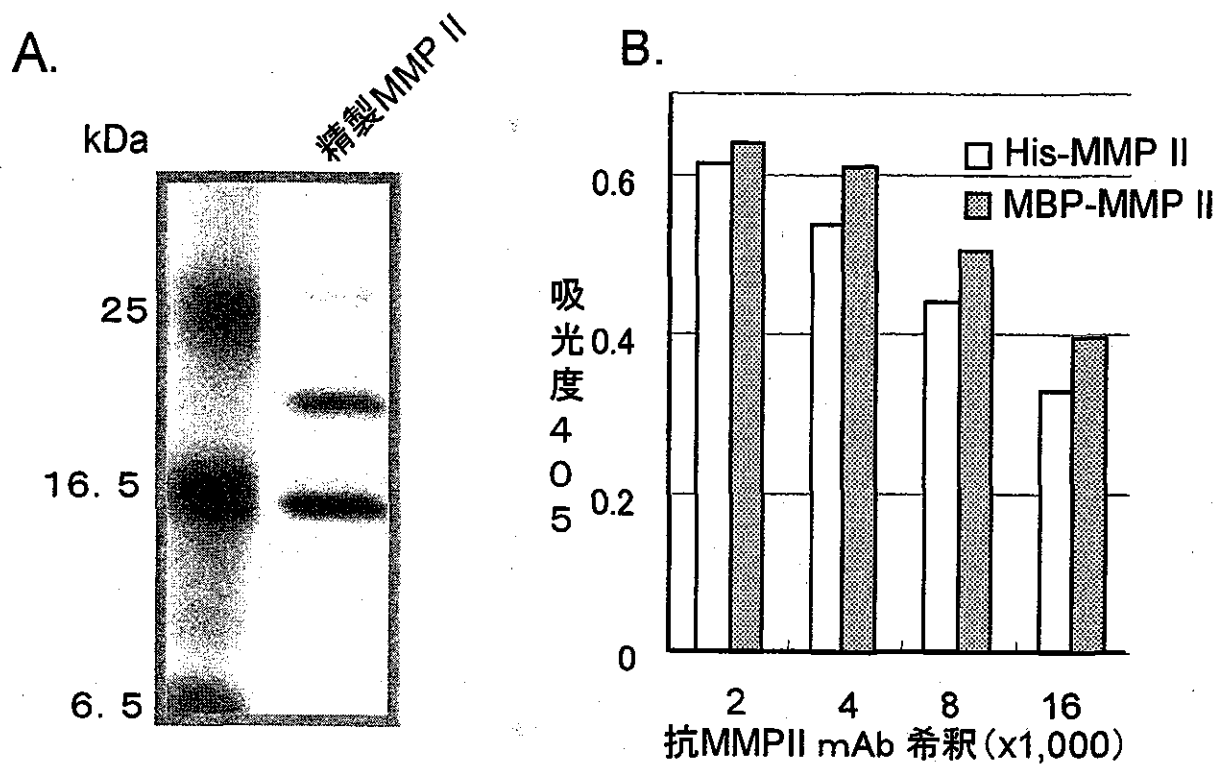


図1. 可溶性MMP II蛋白発現 A.精製蛋白のSDS-PAGE像
B. ELISAによる単抗体の反応性

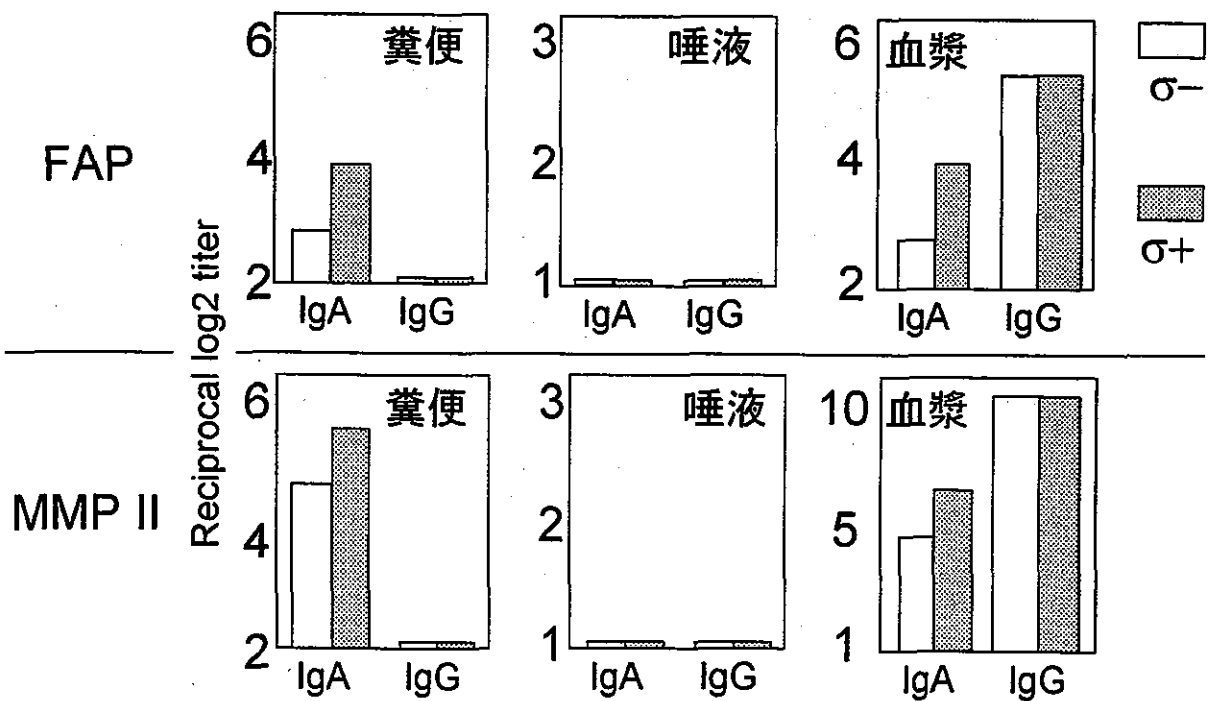


図2. ELISA法による、マウス免疫後4週の各サンプル中
抗らい菌蛋白抗体価

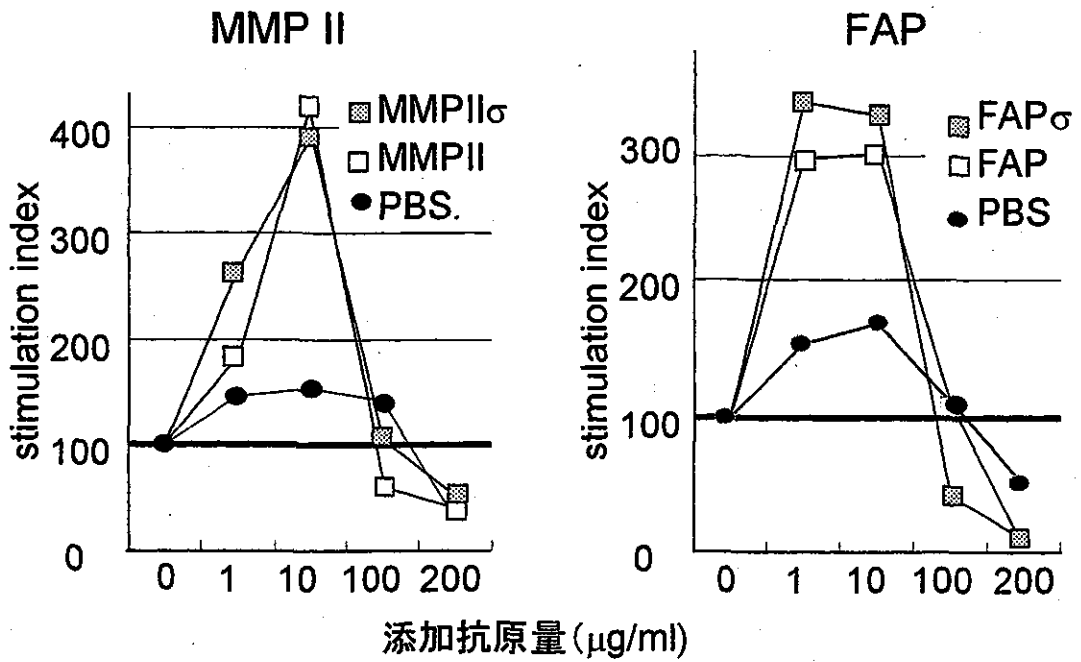


図3. 鼻腔免疫マウスの脾細胞増殖能

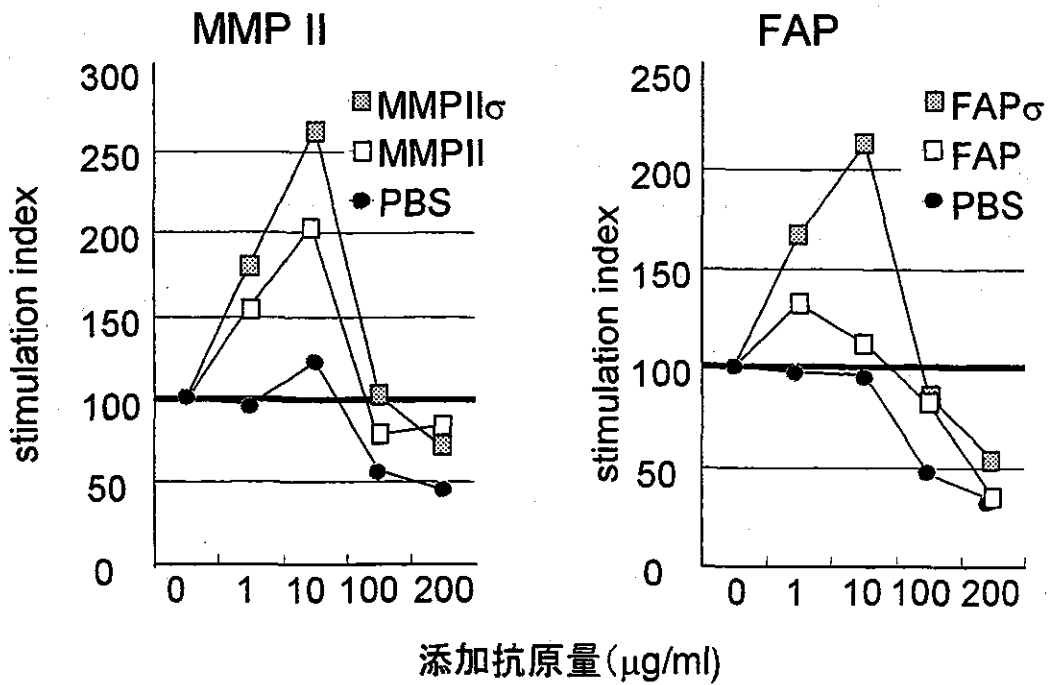


図4. 鼻腔免疫マウスのNALT細胞増殖能

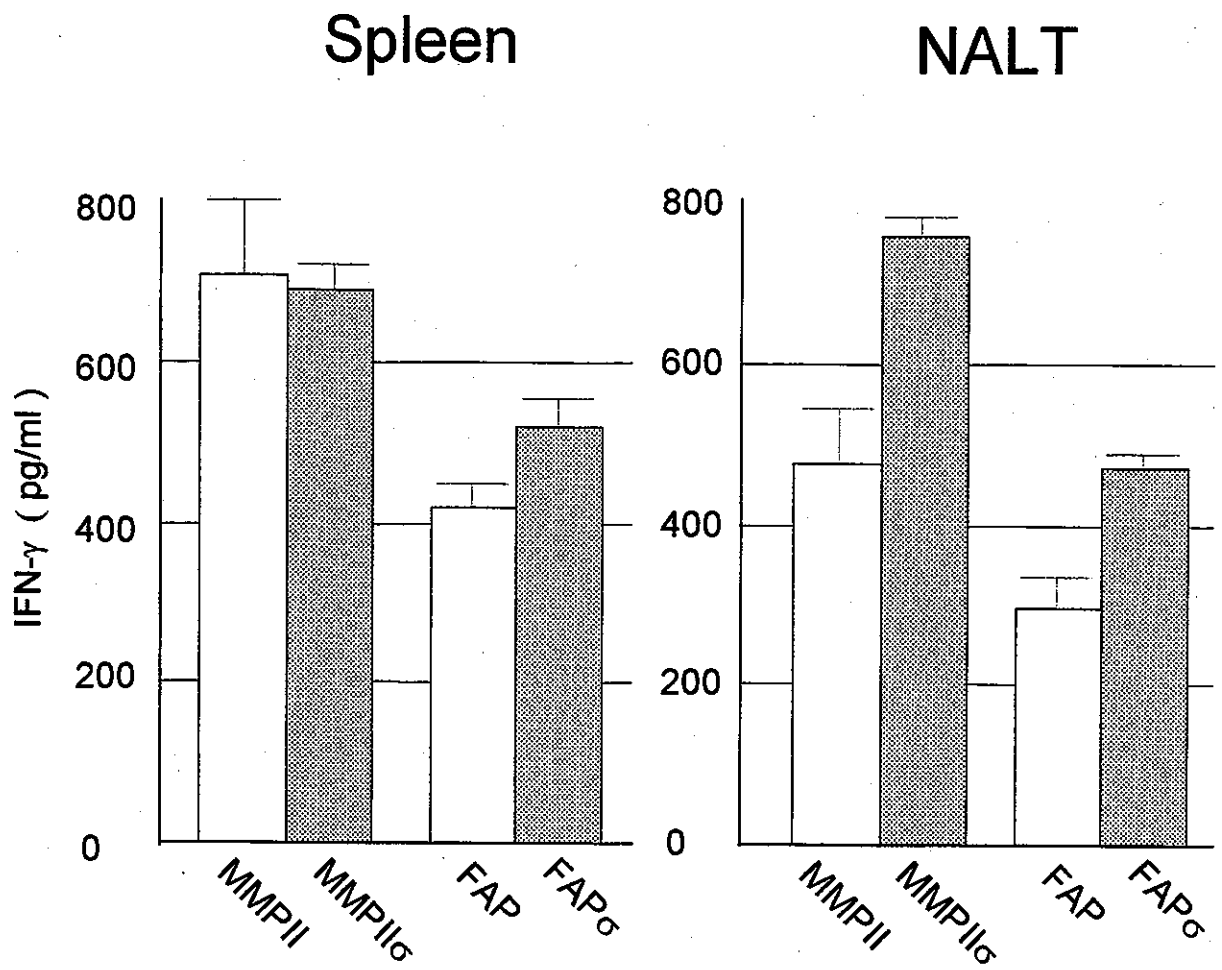


図5. 鼻腔免疫マウスの脾臓、NALT細胞のIFN- γ 産生量

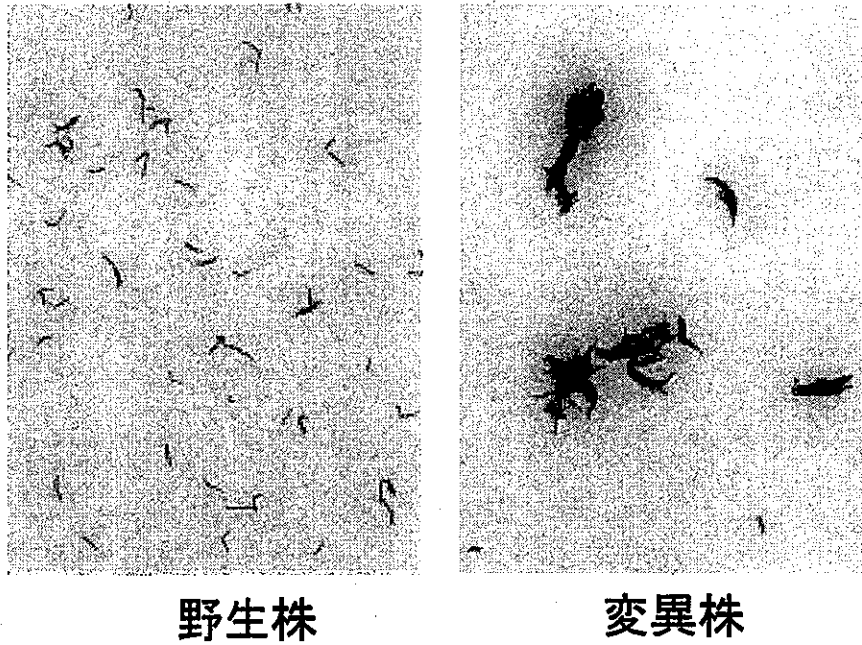


図6. FAP 変異株の液体培養時の形態

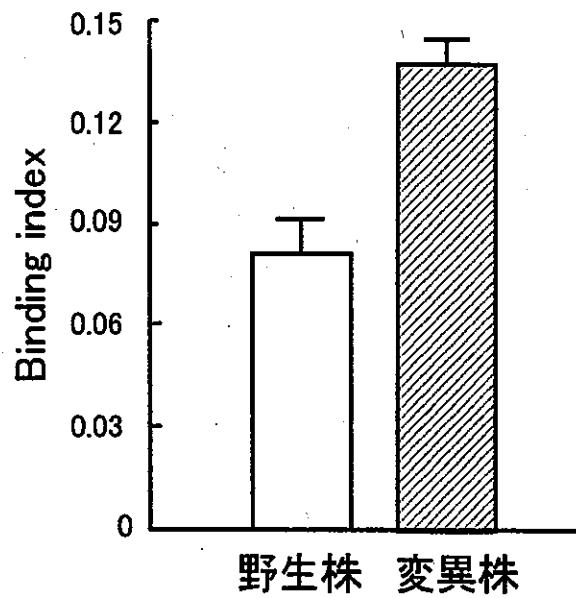


図7. FAP 変異株のヘキサデカンとの親和性

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16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 筑波医学実験用霊長類センター）

厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)

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・筑波医学実験用霊長類センター 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。今年度は昨年に引き続き、異なった感染経路でらい菌を接種した幼若カニクイザルについて、末梢主要リンパ球サブセットレベルと3種の抗酸菌由来ペプチドで誘導されるリンパ球幼若化反応の変化を1年間(57週)にわたって継続的に調査した。3種の抗酸菌由来ペプチド(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、鼻腔内接種1頭、鼻尖部接種1頭でFAPに対する幼若化反応が1年間継続して認められ、特に鼻腔内接種ザルでは高い反応が持続した。LPKで誘導される幼若化反応は、鼻腔内接種および鼻尖部接種群それぞれ1頭で1年間持続した。接種部位にかかわらず、MMP-IIに対する反応はいずれも低かった。一方、主要リンパ球サブセットは感染初期に変化を示し、CD3⁺/T細胞、CD4⁺/T細胞およびCD29⁺/CD4⁺/T細胞の増加とCD20⁺/B細胞およびCD8⁺/T細胞が低下した。これらの結果は、抗酸菌由来のペプチドを用いてカニクイザルにおけるらい菌の持続感染における末梢免疫記憶細胞検出の可能性を示唆している。

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、昨年に引き続き異なる接種経路でらい菌を感染させたカニクイザルについて1年間にわたり持続感染の有無を継続的に調査するとともに、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群に分けた。接種経路は、静脈内、鼻腔内、鼻尖部部に各2頭へ接種した。菌はヌードマウスより調整し、day0, 7, 14の3回、 5×10^9 /頭接種した。感染検討は、血中PGL-1抗体価、鼻腔内洗浄液のらい菌特異PCR法により接種後0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 11, 12月に検討した。

リンパ球のサブセット推移、幼若化反応の検討は、らい菌接種前、接種後4, 6, 30, 45お

よび57週目に採血し、定法に従ってリンパ球を分離した。

2×10^6 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 2×10^6 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; $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、LpK; $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、FAP; $1 \mu\text{g/ml}$)と混合して3日間培養した。培養3日目に $1 \mu\text{Ci/well}$ 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。

(倫理面への配慮)

菌接種実験は国立感染症研究所筑波医学実験用霊長類センター施設内で、動物実験委員会の審査・承認を得て行った。

C. 研究結果および D. 考察

1. 抗体価、PCRによる感染検討

PGL-1 抗体価は、#7 (静脈)において1-8月まで陽性、#8 (静脈)は、2-8月において陽性であったが、11月以降陰性であった。また、他の接種経路サルでは、全月陰性であった。

PCRによる鼻腔内洗浄液の検討では、#11 (鼻尖)では、1、3、8月に陽性、#12 (鼻尖)では、1、2、3、8、11月で陽性であった。他のサルにおいては、全月陰性であった。#12の接種部位の腫脹部位のバイオプシーサンプルをPCR、抗酸菌染色を行った結果、らい菌陽性、抗酸菌染色陽性であった。以上の結果より、静脈接種は、一時的に抗体価の上昇を認めたが、菌の存在を示す結果はえられなかったが、鼻尖内投与では、皮内に長期にらい菌が存在しかつ不定期ではある、鼻腔内への菌の排泄が、確認された。鼻尖の腫脹は、投与菌体成分に対する過剰な免疫応答によるものと考えられた。

2. 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)したカニクイザルについて、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。これらの変化はいずれも一過性であり、30週後には接種前のレベルに回復した。図2は同様にCD29⁺/CD4⁺/T細胞、CD69⁺/CD4⁺/T細胞およびCD16⁺/NK細胞レベルの変化を示す。図1と同様に接種直後にCD16⁺/NK細胞レベルの低下およびCD69⁺/CD4⁺/T細胞の増加、初期活性化マーカーであるCD69⁺CD4⁺/T細胞レベルの増加が一部のサルで認められたが、接種後30週目には接種前のレベルに回復した。

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:

図3に3種の抗酸菌由来ペプチド(FAP、LpK、MMP-II)で誘導される末梢リンパ球幼若化反応の変化を接種部位別に示す。静脈内に投与した2頭ではFAPで誘導される低レベルの幼若化反応が1年間持続した。また1頭(#007)では接種直後(6週目)にLpKに対する高い反応が認められた。鼻腔内接種群の1頭(#009)はFAPおよびLpKに対して強い幼若化反応を1年間

持続した。鼻尖部接種群の1頭(#012)はFAPに対する反応が徐々に増加する傾向があった。一方、接種部位にかかわらず、MMP-IIに対する反応はいずれも低かった。

図3に示すConAで誘導される幼若化反応では、らい菌接種に伴い生じたと考えられる傾向は認められなかった。

今回供試した6頭のカニクイザルにおける接種部位におけるらい菌の検出と、抗酸菌構成ペプチドで誘導される末梢リンパ球の幼若化反応との間になんらかの相関が認められれば、ペプチドを用いた幼若化反応はらい菌の持続感染をモニターする指標となり得る。同時に、ワクチンの有効性評価においても有効な指標となり得ると判断した。今後は、抗酸菌由来ペプチド特異的なT細胞の機能を解析するために、ペプチド特異的T細胞株の樹立を試みる予定である。

E. 結論

幼若カニクイザルにらい菌を静脈内、鼻腔内、鼻尖端の異なった経路で接種し、一年間にわたり末梢リンパ球サブセットレベルおよび抗酸菌由来ペプチドで誘導されるリンパ球幼若化反応の継時的変化を調査した。その結果、末梢リンパ球サブセットレベルは接種直後に一過性に变化するものの、30週目にはほぼ接種前のレベルに復帰した。一方、抗酸菌由来ペプチドで誘導されるリンパ球の幼若化反応では、静脈内接種2頭、鼻腔内接種1頭、鼻尖端接種1頭でFAPに対する反応が1年間継続して認められ、特に鼻腔内接種サルでは高レベルの反応が持続した。LpKで誘導される幼若化反応は、鼻腔内接種および鼻尖端接種群それぞれ1頭で一年間持続した。接種部位にかかわらず、MMP-IIに対する反応はいずれも低かった。これらの結果は、抗酸菌由来のペプチドを用いてカニクイザルにおけるらい菌の持続感染における末梢免疫記憶細胞検出の可能性を示唆している。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Uda A, Tanabayashi K, Mukai R, Terao K, Yamada A. Detection of CD3epsilon polymorphism in cynomolgus monkeys by a method based on RFLP. J Med Primatol. 2004, 33:34-37.

2) Uda A, Tanabayashi K, Yamada YK, Akari

H, Lee YJ, Mukai R, Terao K, Yamada A,
Detection of 14 alleles derived from the
MHC class I A locus in cynomolgus
monkeys. *Immunogenetics*. 2004,
56:155-163.

2. 学会発表

- 1) Maeda, Y., M. Endoh, K. Terao, and M.
Makino. Study of the interaction of *M.*
leprae with Schwann cells. 4th The Awaji
International Forum on Infection and

Immunity, 30 August-2 September, 2004,
Awaji Island, Hyogo, Japan.

- 2) 前田百美, 牧野正彦, 遠藤真澄, 寺尾恵治.
サルシュワン細胞のらい菌感受性の検討.
第77回日本細菌学会総会 2004年4月
大阪

- G. 知的所有権の出願・登録状況
なし

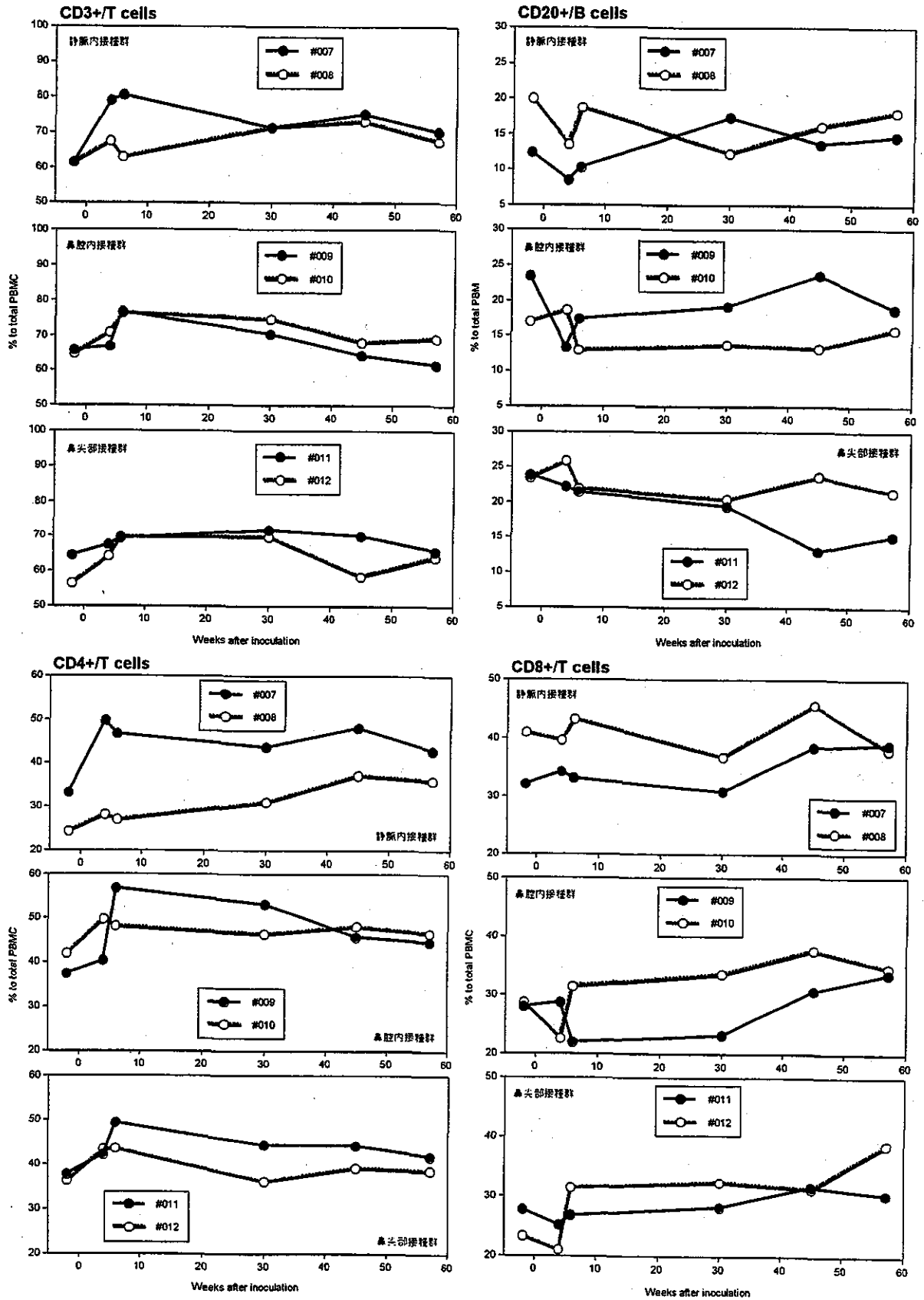


図1:らい菌感染ザルにおける抹消リンパ球サブセットレベルの変化(1)

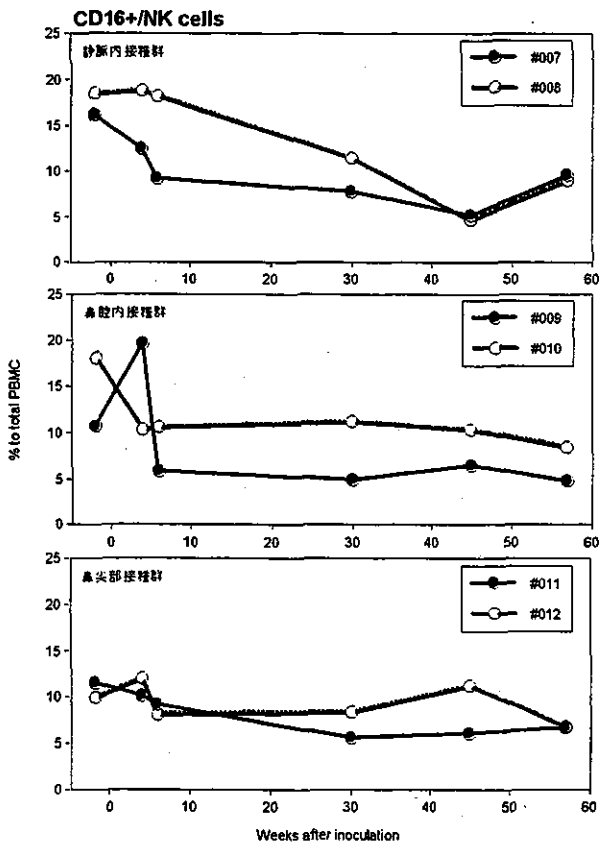
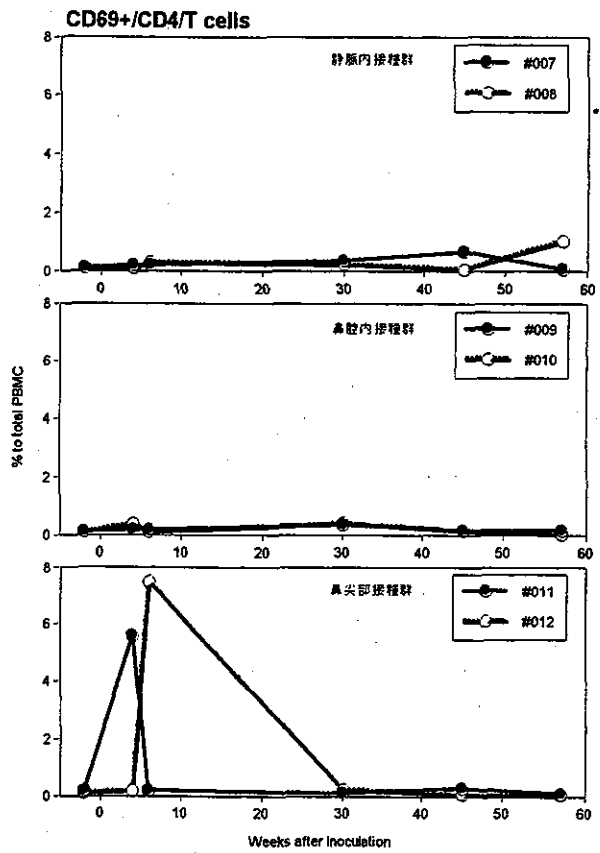
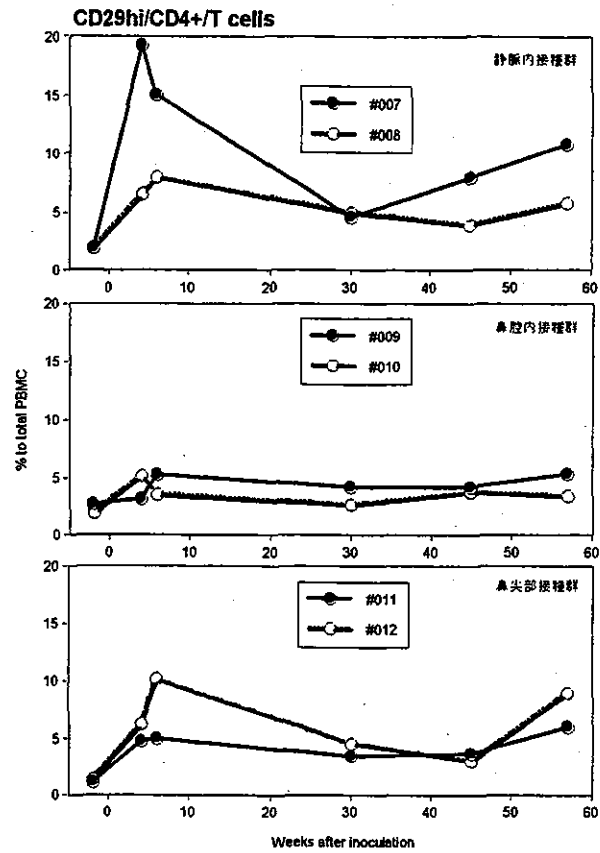


図2:らい菌感染ザルにおける末梢リンパ球サブセットレベルの変化(2)

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16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）

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

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10名前後で、日本人は数名で、ほとんどは60歳以上であった。在日外国人は8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16年（2004年）については、日本人3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。

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2004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16年（2004年）の新規ハンセン病患者調査を行った。平成16年12月31日現在11名の患者を登録した。調査の詳細は、日本人は男3名で、沖縄県出身者は2名であった。70歳代と60歳代で、病型はMB（多菌型）で、大学にて診療中であった。もう1人の日本人は神経内科にて診療中で、家族検診も行った。一方、外国人患者は8名（男7、女1）、ブラジル人5名、インドネシア人1名、タンザニア人1名、フィリピン人1名（女）であった。平均年齢は33.9歳、病型は7名がMB（多菌型）であった。報告元は皮膚科から9名、外科から1名、内科から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。

日本人新規患者はここ2年間減少しており、半数は沖縄県出身者であるが、高齢化

も進んでおり、今後も数名程度の高齢者新規患者の発生が続くと思われる。

外国人患者については、在日外国人は新患の約2/3以上を占めている。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、勤務先から帰国を勧告されるなど、継続治療に困難をきたしている。約1/3の患者は診断確定後帰国している。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比較的一致する。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。

外来診療において忘れてはいけないのは、ハンセン病回復者の医療である。しかし、現時点では外来診療の実態は不明であり、今後の検討が必要である。

E. 結論

ハンセン病の新患は年間約10名前後で、日本人は数名で、ほとんどは60歳以上であり、患者の多い沖縄県出身患者でも新規患者の高齢化が進んでいる。在日外国人は8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。