

でも見られたように、CCL3とMPT51の混合ワクチンも融合ワクチンには及ばないもののCTL活性の増強を認めた。

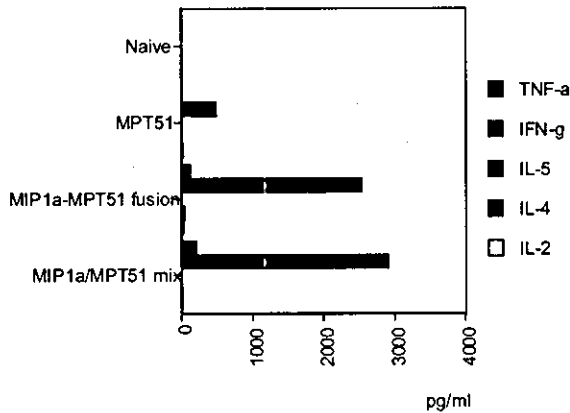


図6. サイトカインビーズ・アレイによる各種サイトカイン量の測定。

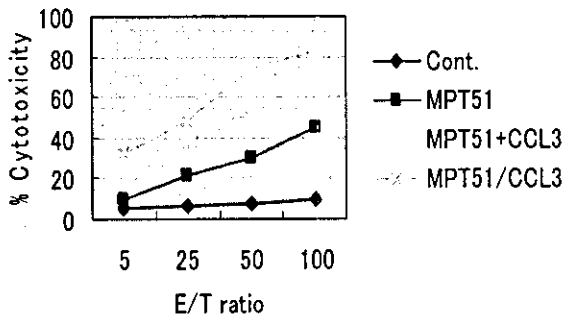


図7. ケモカイン融合ワクチンによるCTL活性の誘導。

MPT51 24-32ペプチドをパルスしたP815細胞を標的細胞として、51Cr遊離法でCTL活性を測定した。

(1) α -GalCer を用いた DC ワクチン (図8)

H2-D^d拘束性T細胞エピトープ・ペプ

チドを α -GalCerと共にDCにパルスし、マウスに静注シテトラマー法で特異的CD8+ T細胞を検出したところ、ペプチド単独免疫ではCD8+ T細胞の0.14%がMPT51に特異的であったのに対し、 α -GalCerを添加したものでは1.03%に増加した。このことはNK細胞がヘルパーT細胞に代わってCD8+ T細胞の感作を増強することを示唆する。

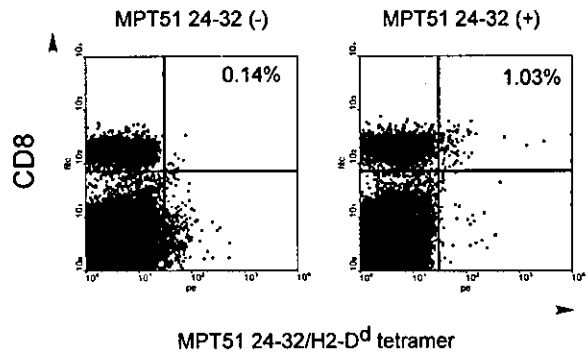


図8. α -GalCerのアジュバント効果. DCをMPT51 24-32ペプチドと α -GalCeでパルスし、BALB/cマウスに静注免疫した。

D. 考察

本年度は結核のヘテロ免疫における追加免疫に資するワクチンの探索を行った。検討したワクチンは以下の3種である。1) 第三世代レンチウイルスベクター、2) ケモカイン融合ワクチン、3) α -GalCerを用いた樹状細胞ワクチン これらは何れも強力な免疫を誘導できたが、3) はその性格上、多剤耐性結核などに対する治療用ワクチンに適していると考えられる。

第三世代レンチウイルスベクターの経気管投与は1回免疫のみで縦隔リンパ節に特異的T細胞を誘導できた。我々の用いた第三世代レンチウイルスベクターはSINベ

クターとtatなどの修飾遺伝子を全て除去した完全に安全なベクターである。今後、BCGで感作し、このウイルスで気管内追加免疫を行ったマウスの結核菌感染防御能を検討する予定である。

防御抗原を未熟DCにターゲッティングするケモカイン融合蛋白発現DNAワクチンは、予想通り強力に特異的T細胞を誘導できた。興味あることに、ケモカインと防御抗原を発現するDNAワクチンを混合して免疫しても、免疫増強効果が認められた。このことは、抗原のターゲッティング以外にケモカイン自身がアジュバント効果を示すことを示唆する。米国NIHのArya博士との共同研究で、融合蛋白を作製したので、これを用いた結核菌感染防御効果を検討する予定である。

α -GalCer はCD1dのリガンドであり、

NKT細胞を活性化することが知られている。従って、 α -GalCer によるCD8+ T細胞免疫増強効果は、NKT細胞がヘルパーT細胞に代わってCD8+ T細胞の感作を増強する可能性を示唆する。現在、このメカニズムについて検討中である。また、アルファ-ガラクトシルセラミド+ペプチドを角質破壊皮膚に塗布し、直接、表皮ランゲルハンス細胞に取込ませ、抗原提示させるシステムを開発中である。

E. 結論

今回、1) 第三世代レンチウイルスベクター、2) ケモカイン融合ワクチン、3) α -GalCerを用いた樹状細胞ワクチン、の検討を行った。中でも1) は1回接種で強力に肺局所での免疫を誘導できたので、追加免疫用ワクチンとして有望である。

〔Ⅸ〕多剤耐性結核に対する新しい治療法の開発に関する研究

研究協力者

鈴木克洋 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター、臨床研究センター感染症研究部長

研究要旨

従来感染力が弱いと言われてきた多剤耐性結核菌による院内集団感染事例を経験した。そこで当院保存結核菌株を用い、分子疫学的手法により、クラスター形成率と感染力が強い Beijing familyの占有率を、多剤耐性菌と全剤感受性菌で比較した。クラスター形成率は両者約38%、Beijing familyの占有率も両者約80%弱で、ほとんど差がなかった。今回の研究からは多剤耐性結核菌の感染様式が全剤感受性結核菌と大きく変わらない可能性が示唆された。

A. 研究目的

結核治療の要であるINHとRFPに耐性の多剤耐性結核は基本的に難治でありその治療と管理には難渋することが多いため、これ以上患者を増加させないことが重要である。そのためには患者の大部分を占める再治療例中に、新たに多剤耐性菌に再感染した事例がどの位含まれているかを検討する事が必要である。

従来再治療例は、治療の失敗により耐性菌が誘導された獲得耐性であると判断されてきた。しかし最近我々は結核治療中に多剤耐性菌が院内で再感染し発病した事例を経験した。再治療例の中に未使用薬まで耐性化している症例を少なからず経験しており、再感染により多剤耐性結核を発病している症例が想像以上に多い可能性がある。呼吸器ネットワークに所属し結核病棟を持つ各施設で多剤耐性結核菌株を保存しておき、当施設で集中的にRFLP法とspoligotyping法による分子疫学を実施する。従来獲得耐性と思われていた再治療例の中に、各地域での流行株による再感染事例がどの程度存在するか判定する。

B. 研究方法

当院研究検査科に2000年以降保存されている結核菌株に対して、通常の方法で、RFLPとスポリゴタイピングを実施した。バンドの解析はmolecular analyst software (Bio-Rad 社)のダブルゲルアナリシス法を用いた。当該研究は保存菌株を用いるのみで、菌株由来患者の臨床データとの関連は一切検討しないので、特に倫理面で配慮する必要はない。

C. 研究結果と考察

まず当院で経験した再感染を含む多剤耐性結核の院内集団感染事例の概要を述べる。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、RFLPパターン、spoligotyping pattern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

れている。

従来予想に反して多剤耐性結核の一部に感染性の高い株があることが予想されたので、当院に保存している多剤耐性結核菌109株のRFLPによる分析を実施した。109株中42株が12のクラスターを形成した。クラスターの最大のものは10株が所属しており、全体のクラスター形成率は38.5%であった。一方全剤感受性結核菌226株に同様の検討を実施したところ、クラスター形成率は37.2%であった。Spoligotypingにおいて感染力が強いと言われている Beijing familyの占有率は、多剤耐性で76.1%、全剤感受性で79.6%となった。今回の検討から多剤耐性結核菌の感染様式が全剤感受性菌と大きく変わらない可能性が示唆された。

D. 結論

保存株に分子疫学的手法を用いた今回の研究では、多剤耐性結核菌と全剤感受性結核菌の感染様式に大きな差がない可能性が示唆された。

〔X〕HVJ-Envelopeを用いた新しい結核ワクチンの開発に関する研究

研究協力者 中島俊洋 ジェノメディア株式会社 取締役・CTO

研究要旨

本研究では、純国産技術であるHVJ-Eベクターを利用して、結核に対する新規DNAワクチンの研究開発を行なった。HVJ-Eベクターの製造は、臨床応用を想定して医用材料レベルの材料とGMP基準に対応可能な製造技術、精製技術により行った。精製後のHVJ-Eベクターは、品質試験を行なった後にDNAワクチン（IL-12遺伝子とHSP65遺伝子）を封入して、ワクチンとしての薬効確認のために使用した。その結果、HVJ-Eは結核に対するDNAワクチンのデリバリーシステム兼アジュバントとして有用である事が明らかとなった。

A. 研究目的

ゲノム解析技術の向上により病原微生物のゲノム解析を短期間で完了する事が可能となったことから、遺伝子そのものをワクチンとする「DNAワクチン」が、感染症に対する次世代ワクチンとして期待されている。実際にSARSの例では、病原体同定から約1ヶ月でゲノム解析が完了し、そのゲノム情報をベースにDNAワクチンの開発が進められている。

このように遺伝子をワクチンとする

「DNAワクチン」の開発は、米国を中心に世界中で行われているが、現在のところワクチンとして実用化に至った品目は皆無である。その理由は、デリバリーシステムの性能が低く、抗原遺伝子の発現効率が充分ではない事や、DNAワクチンに適したアジュバントが見出されていない事が原因である。

そこで、本研究では次世代の結核ワクチン開発のために、DNAワクチンに適した医用材料レベルのデリバリーシステムとアジュバントを開発することを目的として研究を行った。

B. 研究方法

(1) HVJ-Eベクターの製造

本研究では、ヒト臨床応用を想定して開発を進めているため、治験薬製造に使用可能な製造用材料を使用して、DNAワクチンのデリバリーシステム（HVJ-エンベロープベクター：HVJ-Eベクター）の製造を行った。従来試薬レベルのHVJ-エンベロープベクターは、発育鶏卵により産生していたが、ヒト培養細胞とバイオリアクターシステムを使用して製造を行った。また、培地に関しても、BSEの混入やヒト病原ウイルスなどの混入を防止するために完全無血清培地を使用して製造用細胞の培養を行った。使用した培地は、FDAのドラッグマスターファイルに登録されている培地であり、治験薬の製造にも使用できる品質グレードの製品である。上記の完全無血清培地を使用して、製造用のヒト細胞株をバイオリアクターで培養して、細胞密度が $2 \times 10^6/\text{ml}$ の条件でHVJ（ATCC由来の株をクローニング）をシードとして産生を行なった。ベクターの導入活性に必要なベクター粒子上のF蛋白質開裂

のために、トリプシンによる処理を行ない、一定時間インキュベートした後、培養上清を回収してベクター製造用原料とした。

(2) ベクターの精製と品質の検討

DNAワクチンとしての臨床応用を想定して、医薬品製造の実績がある精製用樹脂を使用して、3種類のカラムクロマトグラフィー法を組み合わせた精製技術により、原料となる培養上清から不純物の除去を行った。

精製後のサンプルは、性状、生化学的濃度（蛋白濃度、ノイラミニダーゼ活性、HA活性）、遺伝子導入効率、不純物の混入量（エンドトキシン、産生細胞由来蛋白質量、産生細胞由来DNA量）、無菌性など、バイオ医薬として使用するために必要な項目について品質を試験した。

(3) 遺伝子の封入

品質試験完了後のHVJ-Eベクターを使用して、IL-12遺伝子及びHSP65遺伝子の発現プラスミド（DNAワクチン）の封入処理を行なった。封入は氷上で界面活性剤によりHVJ-Eベクターを処理する事で、プラスミドDNAを粒子内へ受動拡散させる方法で行なった。32HAU（赤血球凝集活性の単位で1HAUは約100万個のベクター粒子に相当）のベクター粒子に対して、1マイクログラムのプラスミドを使用して、DNAワクチン封入HVJ-Eを調製した。

(4) DNAワクチンとしての薬効検討

DNAワクチンを封入したHVJ-Eは、薬効研究に使用するまで-80度に凍結して保存した。薬効の検討試験に使用する直前に34度で融解し、ワクチンとしての結核菌増殖抑制効果、治療薬として抗生物質との併用効果に関する検

討を行った。

（倫理面への配慮）

ジェノメディア株式会社は、所在地である独立行政法人 産業技術総合研究所の規定により、国で定められている、組換えDNA実験、動物取り扱いに関する指針に従い、施設で開催される各委員会で実験許可を受けてから実験を行うことになっている。また、ヒト生体由来細胞を材料として扱う場合は特に、ヒト試料解析研究倫理審査委員会を社内に設け、問題が無い事が確認されてから実験を行うことになっている。

C. 研究結果

(1) HVJ-Eベクターの製造

新規にクローニングしたHVJをシードとして、バイオリクターシステムでHVJ-Eの調製を行った結果、10Lの培養スケールで、300万HAU（赤血球凝集活性の単位で1HAUは約100万個のベクター粒子に相当）のベクターが得られた。従来使用していたHVJ株を、ATCC由来の株に変更して、クローニングを行って高産生クローンを選択した事で、ベクター収量が3倍向上した。

(2) ベクターの精製と品質の検討

原料である培養細胞株の上清を、原理の異なる3種類のカラムクロマトグラフィー法を組み合わせた精製法により不純物の除去を行ない、品質試験により検定を行なった。その結果、精製後のサンプルは、性状、生化学的試験、遺伝子導入効率、不純物混入試験、無菌性のいずれの項目に関しても、想定される基準値をクリアするレベルである事が明らかとなった。

(3) 遺伝子の封入

品質試験完了後のHVJ-Eに、DNAワクチンの候補となる2種類のプラス

ミド (IL-12遺伝子、HSP65遺伝子) を封入した。定法に従って、32HAU のベクター粒子 (約3200万個のベクター粒子に相当) に対して、1マイクログラムのプラスミドを使用して、DNAワクチンを封入したHVJ-Eベクターを調製した。封入効率は10%~20%程度であると推測される。

(4) DNAワクチンとしての薬効検討

調製したDNAワクチン封入HVJ-Eベクターを使用して、ワクチンとしての結核菌増殖抑制効果、治療薬としての抗生物質との併用効果に関する検討を行った結果、HVJ-Eは、従来型のHVJリポソームと比較して同レベル以上の性能を有することが明らかとなった。

D. 考察

本研究開発により、HVJ-EベクターやHVJリポソームが、感染症に対するDNAワクチンに適したデリバリーシステム兼アジュバントとなる事が示唆された。

また、研究に使用したHVJ-Eベクターは発育鶏卵で製造した試薬レベルの品質グレードではなく、バイオリアクターシステムによりヒト培養細胞で製造した医用材料レベルの品質グレードである事から、今後必要な前臨床試験データを取得する事で、早期に臨床応用を開始する事が出来る。

薬効検討のデータでは、特にBCGとの併用によりワクチン活性の増強が認められた事から、既存ワクチンと新規DNAワクチンとの組み合わせにより、安全で有効性の高いワクチンの開発が出来る事が示唆された。

E. 結論

本研究開発により、純国産技術であるHVJ-Eベクターを利用した結核に対する新規DNAワクチン (IL-12遺伝子+HSP65遺伝子) が、ワクチンとして有用である事

が明らかとなった。

今後は、安全性、薬効・薬理、体内動態などの前臨床試験データの取得を行うと共に、厚生労働省や医薬品機構などの規制当局のガイドラインに従って、適切な臨床試験のプロトコールとDNAワクチンの製造プロトコールを作成して、臨床応用の早期実現を目指す。

F. 健康危険情報

特になし。HVJをアルキル化剤やUV照射で不活性化して作成したHVJエンベロープベクターに感染性は認められず、安全性が高いことが明らかになっている。

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	209 - 213
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	2659-62.
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	2656-9.
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	2663-4.
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	2664-5.

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）		家庭医学大全科	法研	東京	2004	2635-6.
岡田全司	結核ワクチン	編集泉孝英、網谷良一	結核 第4版	医学書院		2004	in press
岡田全司	結核	分子予防環境医学研究会編	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）	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	医学書院		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	日常診療にすぐ役立つ各科常用最新処方		小児疾患 2003	大道学館		2003	
原 寿郎	ママからのありがた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.		Annu 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2003-2004 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
原 寿郎	日常診療にすぐ役 立つ各科常用最新 処方		小児疾患 2003	大道学 館		2003	
原 寿郎	小児の成長小児の 発達		標準小児科 科学第5版	医学書 院			
原 寿郎	細菌・真菌感染症		小児科学 (第9版)	文光堂			
原 寿郎	高IgE症候群		総合アレルギー学	南山堂			
原 寿郎	血液・造血器系胎 児の成長・発達		新女性医学 大系 第29巻	中山書 店			
原 寿郎	小児のエイズ		今日の治療 指針	医学書 院		2002	

原 寿郎	免疫不全		ワクチン免疫学コア講義	南山堂		2002	
井上義一	胸部X線異常、乾性咳嗽と労作時呼吸困難で来院した55歳、男性	工藤翔二編	Case Method Approach 9, 呼吸器疾患(第2版)	日本医事新報社		2002	263
井上義一	特発性肺線維症	泉孝英編	新しい診断と治療のABC3/呼吸器サルコイドーシス	最新医学社		2002	125-135

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡田全司	The development of vaccines against SARS corona virus in mice and SCID-PBL/hu mice.	Vaccine	23(17-18)	2269-72	2005
岡田全司	Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model.	Vaccine	23(17-18)	2132-5.	2005
岡田全司	DNA vaccine combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12-encapsulated in hemagglutinating virus of Japan-liposome induces CD8+ CTL and confers protection against Mycobacterium tuberculosis both in mouse and guinea pig model.	Submitted			2005
岡田全司	Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to a dominant epitope on antigen 85A.	Vaccine	submitte d		2005

岡田全司	The Development of vaccines against SARS corona virus in mice and SCID-PBL/hu mice.	Immunology 2004.MEDI MOND International Proceedings	Immunology 2004	449-452	2004
岡田全司	Novel (Recombinant BCG- and DNA) Vaccination against Tuberculosis using Cynomolgus Monkey.	Immunology 2004.MEDI MOND International Proceedings	Immunology 2004	403-406	2004
岡田全司	Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens.	Am J Respir Crit Care Med.	70(1)	59-64	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 antigen 85 complex and MPB/MPT51.	Infect Immun.	72(4)	2014-21	2004
岡田全司	Establishment and evaluation of novel vaccine against tuberculosis: cutting edge of basic study on tuberculosis.	Kekkaku	79(8)	27-41	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 Immunother apeutics 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.	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)	C25, 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	Novel (recombinant BCG- and DNA-)vaccination against tuberculosis.	Thirty-Seventh Tuberculosis and Leprosy Research Conference		171-175	2002
岡田全司	Novel DNA and Recombinant BCG Vaccination against Tuberculosis by the Augmentation of Cytotoxic Activity.	Faseb J.		A308	2002
岡田全司	Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis.	The Awaji International Forum on Infection and Immunity		p-091	2002
岡田全司	Development of new vaccines (DNA vaccine, recombinant BCG vaccine and subunit vaccine) against Mycobacterium Tuberculosis.	Kekkaku			2002
岡田全司	New Therapy with DNA vaccination and recombinant BCG vaccination against Mycobacterium Tuberculosis using Monkeys.	(財)ヒューマンサイエンス振興財団平成13年度新興・再興感染症研究推進事業研究報告集		330-341	2002

岡田全司	New therapy, Diagnosis and Protection using recombinant BCG-, DNA-vaccination and cytotoxic T lymphocytes against Mycobacterium tuberculosis: New Vaccine and new diagnosis.	(財)ヒューマンサイエンス振興財団 平成13年度新興・再興感染症研究推進事業研究報告集		501-512	2002
岡田全司	結核ワクチン	呼吸器科	7(1)	63-70.	2005
岡田全司	自然免疫と獲得免疫の基礎.	最新医学	in press		2005
岡田全司	感染免疫における新知見. 新たな結核ワクチン開発	臨床免疫	42(1)	61-69	2004
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	78(8)	487-501	2004
岡田全司	結核基礎研究の最前線 新たな抗結核ワクチンの作製と評価	結核	79(8)	497-499	2004
岡田全司	気管支動脈塞栓術における IDC (Interlocking Detachable Coil)導入の有用性.	日本呼吸器学会雑誌	42(8)	730-736	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)	51-53	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)			2003
岡田全司	新しい結核ワクチン	最新医学	57(9)	1942-1952	2002
岡田全司	結核に対する遺伝子ワクチン	遺伝子医学	6	251-258	2002
岡田全司	結核症に対するワクチンの開発「肺抗酸菌症をめぐる研究の動向」	分子呼吸器病	6(3)	210-219	2002
岡田全司	結核感染・新しい結核ワクチンの開発「感染症発症の分子機構-宿主と病原体の分子の攻防」	Molecular Medicine	39	144-154	2002
岡田全司	結核治療用DNAワクチン	Molecular Technology	30(4)	388-389	2002
岡田全司	結核ワクチン「感染症における免疫とワクチン」	臨床と微生物	29	127-132	2002
坂谷光則	Long-term follow-up CT scan evaluation in patients with pulmonary sarcoidosis.	Chest.	127(1)	185-91.	2005
坂谷光則	Effects of heat shock on in vitro development and intracellular oxidative state of bovine preimplantation embryos.	Mol Reprod Dev.	67(1)	77-82.	2004
坂谷光則	Four cases of Mycobacterium xenopi pulmonary disease.	Kekkaku.	79(4)	313-20	2004
坂谷光則	Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF.	Respir Med.	98(12)	1227-30.	2004
坂谷光則	Increased level of soluble E-selectin in the serum from patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Inflammation.	28(1)	1-5.	2004

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.	Am.J. Roentgenol.	181	163-69	2003
坂谷光則	Chronic eosinophilic pneumonia due to visceral larva migrans.	Intern Med.	41(6)	478-82	2002
坂谷光則	2Present trends of drug-resistant tuberculosis and how to manage it by mycobacterial laboratories.	Rinsho Byori	50(9)	847-52	2002
坂谷光則	The estimation of therapeutic guidelines against non-tuberculous Mycobacteriosis.	The 76th Annual Meeting Symposium. Kekkaku	77(2)	45-48	2002
坂谷光則	Novel (recombinant BCG- and DNA-) vaccination against tuberculosis.	Thirty-Seventh Tuberculosis and Leprosy Research Conference		171-175	2002
坂谷光則	高齢者結核・非結核性抗酸菌症の現状と問題点. 非結核性抗酸菌症の診断.	化学療法の領域.	21(2)	218-223.	2005
坂谷光則	推薦処方とその解説. 非定型抗酸菌(非結核性抗酸菌)症	今月の治療	2	94-95	2004
坂谷光則	高齢者の結核	日本医師会雑誌	132(1)	KM77-KM80	2004
坂谷光則	三次元CTによる特発性肺胞蛋白症肺内リポ蛋白質様物質定量の試みとその意義.	臨床放射線	49(1)	101-107	2004
坂谷光則	結核の現状と薬物療法 高齢者結核.	医薬ジャーナル	40(2)	98-103	2004
坂谷光則	肺多発性結節影を伴った multicentric Castleman's diseaseの1症例.	呼吸	23(3)	242-247	2004

坂谷光則	非結核性抗酸菌症の病態と治療: 非結核性抗酸菌症の疫学.	呼吸と循環	152(6)	561-564	2004
坂谷光則	気管支鏡下電気焼灼術(高周波スネア)により摘出した,気管原発の神経鞘腫の1例.	気管支学.	26(6)	531-535.	2004
坂谷光則	Mycobacterium xenopi肺感染症の4症例.	結核.	79(4)	313-320.	2004
坂谷光則	Mycobacterium kansasiiによる感染性肺嚢胞の1症例.	日本呼吸器学会雑誌.	42(5)	440-445.	2004
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	Kano, H., Doi, T., Fujita, Y., Takimoto, H., Yano, I. and Kumazawa, Y.: Serotype-specific Modulation of Human Monocyte Functions by Glycopeptidolipid (GPL) Isolated from Mycobacterium avium complex.	Biol. Pharm. Bull.	in press		2005
矢野郁也	Pulmonary Collectins Enhance Phagocytosis of Mycobacterium avium through Increased Activity of Mannose Receptor.	J Immunol.,	172	7592-7602	2004
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	Aug-45	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 Sphingobacterium spiritivorum, the Type Species of Genus Sphingobacterium.	Biochim. Biophys. Acta.	1635 (2-3)	83-92	2003
矢野郁也	Bacterial Ceramides and Sphingophospholipids Induce Apoptosis of Human Leukemic Cells	Microbiology	in press		2003
矢野郁也	Serodiagnosis of Pulmonary Disease Due to Mycobacterium avium Complex with an Enzyme Immunoassay that Uses a Mixture of Glycopeptidolipid Antigens	Clinical Infectious Diseases	35	1328-35	2002
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	Filter cigarette smoking and lung cancer risk; a hospital-based case-control study in Japan.	Br J Cancer.	90(3)	646-51.	2004
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(2)	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	11(1)	89-92	2003
螺良英郎	結核ワクチン「感染症における免疫とワクチン」	臨床と微生物	29(2)	127-132	2002
螺良英郎	重症院内肺炎における compromised host と原因病原体の現状 アンケート結果による分析	呼吸	21(3)	278-284	2002
螺良英郎	慢性呼吸器疾患患者を対象としたSS320Aの第Ⅲ相一般臨床試験	臨床医薬	18(1)	81-208	2002
螺良英郎	SS320Aの慢性呼吸器疾患患者に対する第Ⅲ相一般臨床試験・長期投与試験	臨床医薬	18(1)	141-180	2002
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 徳島大学教授時代の航跡(一般)	The LUNG-perspective	10(4)	484-486	2002

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 医師としてのスタート、生態学の魅力に惹かれる	The LUNG- perspective	10(3)	361-363	2002
螺良英郎	集菌蛍光塗抹法とMGIT培養法による培養陰 性化期間の検討	日本呼吸器 学会雑誌	40	268	2002
螺良英郎	SS320Aの第Ⅲ相二重盲検群間比較臨床試 験成績	臨床医薬	18(1)	109-140	2002
螺良英郎	SS320Aの後期第Ⅱ相(容量設定)臨床試験 成績	臨床医薬	18(1)	81-107	2002
大原直也	The novel stationary-phase- upregulated protein of Porphyromonas gingivalis influences the production of superoxide dismutase, thiol peroxidase and thioredoxin.	Microbiol.	151	841-853.	2005
大原直也	Dissecting the role of Rho-mediated signaling in contractile ring formation.	submitted.			2005
大原直也	Identification of a new membrane- associated protein which influences transport/maturation of gingipains and adhesions of Porphyromonas gingivalis.	J. Biol. Chem.	in press		2005
大原直也	The major structural components of two cell surface filaments of Porphyromonas gingivalis are matured through lipoprotein precursors.	Mol. Microbiol.	52	1513- 1525.	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.	279	13555- 13563.	2004
大原直也	Induced sensitization to nickel in guinea pigs immunized with mycobacteria by injection of purified protein derivative with nickel.	New Microbiol.	26	101-8	2003