

- leprae* by a loop-mediated isothermal amplification method. Mukai, T., Y. Miyamoto, M. Matsuoka, and M. Makino. Fortieth Annual U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. 40th Tuberculosis and Leprosy Research Conference, 28-30 July, 2005, Seattle, USA.
- 35) 細胞内寄生に影響を与える抗酸菌糖脂質 Glycopeptidolipids の構造. 宮本友司, 向井 徹, 中田 登, 甲斐雅規, 前田百美, 中 崇, 矢野郁也, 牧野正彦. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 36) クロファジミンによるマクロファージの細胞死誘導. 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 37) らい菌感染末梢血単球由来サイトカインの樹状細胞による生体防御反応に及ぼす影響 (ワークショップ). 牧野正彦, 前田百美, 向井 徹. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 38) *Mycobacterium smegmatis* の持つ第 2 の *katG* 遺伝子の機能. 中田 登, 甲斐雅規, 宮本友司, 鈴木幸一, 牧野正彦. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 39) MMP-II を用いたハンセン病血清診断法の開発. 前田百美, 石井則久, 向井 徹, 甲斐雅規, 福富康夫, 北田清悟, 小林和夫, 矢野郁也, 牧野正彦. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 40) 結核菌の肺胞上皮細胞への接着/侵入におけるヒアルロン酸-MDP1 結合の役割 (ワークショップ). 平山幸雄, 松本壮吉, 和田崇之, 尾関百合子, 梅森清子, 山本三郎, 西内由紀子, 松本 真, 小林和夫. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 41) 結核菌感染における抑制性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺ regulatory T 細胞) の役割 (ワークショップ). 尾関百合子, 松本壮吉, 小林和夫. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 42) 結核菌の核酸結合性蛋白質と DNA の複合体に対する免疫応答解析. 松本壮吉, 松本 真, 梅森清子, 尾関百合子, 山本三郎, 山田 毅, 小林和夫. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 43) 結核菌由来 cord factor は転写因子 STAT4 蛋白質を介して Th1 応答を誘導する. 大磯龍太, 藤原永年, 前田伸司, 松本壮吉, 小林和夫. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 44) MMP-II を用いたハンセン病血清診断法の開発. 前田百美, 石井則久, 向井 徹, 甲斐雅規, 福富康夫, 北田清悟, 小林和夫, 矢野郁也, 牧野正彦. 第 78 回日本細菌学会総会 2005 年 4 月 東京
 - 45) リアルタイム PCR 法を利用した薬剤耐性変異検出の試み. 甲斐雅規, Nguyen Phuc Nhu Ha, 松岡正典, 牧野正彦. 第 78 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2005 年 5 月 青森
 - 46) クロファジミンによる細胞死誘導. 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 第 78 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2005 年 5 月 青森
 - 47) らい菌偽遺伝子の一部は高レベルで発現しており感染後に発現量が変化する. 鈴木幸一, 中田 登, Pham Dag Bang, 牧野正彦. 第 78 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2005 年 5 月 青森
 - 48) らい菌膜免疫調整性蛋白質の同定. 前田百美, 向井 徹, 山下康子, 牧野正彦. 第 78 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2005 年 5 月 青森
 - 49) LAMP 法によるらい菌遺伝子診断法の確立. 向井 徹, 宮本友司, 松岡正典, 牧野正彦. 第 78 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2005 年 5 月 青森
 - 50) 結核菌の分子疫学的手法としての MIRU-VNTR 法の有用性 (要望課題). 和田崇之, 長谷 篤, 前田伸司, 小林和夫. 第 80 回日本結核病学会総会 2005 年 5 月 さいたま
 - 51) 結核菌のミコール酸シクロプロパン環が宿主免疫応答に与える影響. 藤原永年, 前田伸司, 小林和夫. 第 80 回日本

- 結核病学会総会 2005年5月 さいたま
- 52) 結核菌のヒストン様蛋白質 mycobacterial DNA-binding protein 1 の抗原性における DNA 介在の意義. 松本壮吉、小林和夫、松本 真、尾関百合子、山本三郎、山田 毅. 第80回日本結核病学会総会 2005年5月 さいたま
- 53) 抑制性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺ regulatory T 細胞) の結核菌感染における役割. 尾関百合子、松本壮吉、小林和夫、菅原勇、宇田川忠. 第80回日本結核病学会総会 2005年5月 さいたま
- 54) 抗酸菌の肺胞上皮細胞侵入における mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) とヒアルロン酸の役割. 平山幸雄、松本壮吉、小林和夫、和田崇之、尾関百合子、西内由紀子、山本三郎. 第80回日本結核病学会総会 2005年5月 さいたま
- 55) Th1 誘導ペプチドによる抗腫瘍免疫増強機構の解析. 菊池剛史、田村敏生、刈米アイ、高津聖志. 第64回日本癌学会学術総会 2005年9月 札幌
- 56) Analysis of mechanisms of multibacillary leprosy development: the role of IL-1 β (ワークショップ). 牧野正彦、前田百美、向井 徹. 第35回日本免疫学会総会 2005年12月 横浜
- 57) マクロファージの in vitro における抗らい菌活性発現. 福富康夫、前田百美、牧野正彦. 第35回日本免疫学会総会 2005年12月 横浜
- 58) CpG ODN-mediated prevention from ovalbumin-induced anaphylaxis in mouse through B cell pathway. Xu, W., T. Tamura, and K. Takatsu. 第35回日本免疫学会総会・学術集会 2005年12月 横浜
- 59) TCR シグナルを介する Th1 分化における転写因子 T-bet の役割: T-bet ノックアウトマウスを用いた解析. 下袴田陽子、徳永岳史、仲田真己代、有賀晴之、刈米アイ、田村敏生、高津聖志. 第35回日本免疫学会総会・学術集会 2005年12月 横浜
- 60) TCR: 抗原ペプチド MHC 複合体の相互作用による IL-12p35 の制御. 徳永岳史、下袴田陽子、菊池 剛史、仲田真己代、有賀晴之、刈米アイ、田村敏生、高津聖志. 第35回日本免疫学会総会・学術集会 2005年12月 横浜
- 61) 結核菌蛋白 Ag85B 由来 Peptide-25 によるクロスプライミングの増強. 刈米アイ、菊池剛史、田村敏生、高津聖志. 第35回日本免疫学会総会・学術集会 2005年12月 横浜
- 62) Extracellular occurring mycobacterial DNA-binding protein 1 in involved in *Mycobacterium*-lung epithelial cell interaction through binding to hyaluronic acid. Ozeki, Y., S. Matsumoto, K. Umemori, S. Yamamoto, and K. Kobayashi. 第35回日本免疫学会総会・学術総会 2005年12月 横浜
- 63) The role of mycobacterial DNA-binding protein-1-DNA complex in the host protection against *Mycobacterium tuberculosis*. Matsumoto, S., K. Umemori, Y. Ozeki, S. Yamamoto, T. Yamada, and K. Kobayashi. 第35回日本免疫学会総会・学術総会 2005年12月 横浜
- 64) Ag85B of *M. tuberculosis* and its peptide elicit effective cytotoxic T cell response and antitumor resistance through activation of robust Th1 immunity. Tamura, T., T. Kikuchi, H. Ariga, T. Tokunaga, A. Kariyone, and K. Takatsu. The 8th FIMSA/IIS Advanced Training Course of Immunology, 1-4 March, 2006, New Delhi, India.
- 65) LipoK activates *Mycobacterium leprae* infected macrophages and dendritic cells. Maeda, Y., M. Kai, and M. Makino. 20th IUBMB

International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, 18-23 June, 2006, Kyoto, Japan.

- 66) Role of T-cell receptor signal and T-bet in the induction of Th1 differentiation and cross-priming of antigen. Takatsu, K., H. Ariga, Y. Shimohakamada, M. Nakada, T. Tokunaga, T. Kikuchi, A. Kariyone, and T. Tamura. The RCAI-JSI International Symposium on Immunology, 21-24 June, 2006, Yokohama, Japan.
- 67) Development of rapid and simple diagnostic tool for leprosy. Mukai, T., M. Macdonald, C. Ranjit, B. R. Sapkota, Y. Miyamoto, M. Matsuoka, and M. Makino. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. 41st Tuberculosis and Leprosy Research Conference, 19-21 July, 2006, Kagoshima, Japan.
- 68) Immunostimulatory activity of recombinant *M. bovis* BCG expressing the dominant antigen of *Mycobacterium leprae*. Makino, M., Y. Maeda, K. Inagaki, and T. Mukai. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. 41st Tuberculosis and Leprosy Research Conference, 19-21 July, 2006, Kagoshima, Japan.
- 69) Clofazimine-induced cell death in macrophages. Fukutomi, Y., Y. Maeda, and M. Makino. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. 41st Tuberculosis and Leprosy Research Conference, 19-21 July, 2006, Kagoshima, Japan.
- 70) クロファジミンによるマクロファージの形態変化と細胞死. 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 71) *Mycobacterium avium* 由来 2 型 Glycopeptidolipid の生合成解析. 宮本友司, 向井 徹, 前田百美, 甲斐雅規, 中田 登, 中 崇, 矢野郁也, 牧野正彦. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 72) らい菌由来 MMP-II 抗原を分泌する rBCG の作製とその T 細胞活性化能の解析. 前田百美, 稲垣勝也, 牧野正彦. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 73) GM-CSF によるらい菌感染マクロファージの抗原提示能の増強. 牧野正彦, 前田百美, 福富康夫, 向井 徹. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 74) *Mycobacterium smegmatis* を用いたらい菌遺伝子変異と薬剤感受性に関する解析. 中田 登, 甲斐雅規, 鈴木幸一, 牧野正彦. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 75) 非結核性抗酸菌 MAC 由来血清型 7 型 glycopeptidolipid (GPL) の構造と合成遺伝子の解析. 藤原永年, 前田伸司, 中田 登, 中 崇, 矢野郁也, 小林和夫. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 76) 結核菌の病原性と制御性 T 細胞 (CD4⁺CD25⁺ regulatory T 細胞) の役割. 尾関百合子, 松本壮吉, 小林和夫. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 77) 結核菌 DNA による DNA 結合蛋白質の抗原性修飾. 松本壮吉, 松本 真, 梅森清子, 尾関百合子, 山本三郎, 山田 毅, 小林和夫. 第 79 回日本細菌学会総会 2006 年 3 月 金沢
- 78) 抗酸菌のヒトマクロファージ様細胞 (THP1) 感染におけるグリコサミノグリカンの役割. 平山幸雄, 松本壮吉, 仁木 誠, 尾関百合子, 西内由紀子, 小林和夫. 第 81 回日本結核病学会総会 2006 年 4 月 仙台
- 79) 結核菌 *KasB* 遺伝子欠損株のミコール酸生合成と宿主応答. 藤原永年, 前田伸司, 小林和夫. 第 81 回日本結核病学会総会 2006 年 4 月 仙台
- 80) Mycobacterial DNA-binding protein 1

- の機能解析. 仁木 誠、松本壮吉、平山幸雄、尾関百合子、西内由紀子、小林和夫. 第 81 回日本結核病学会総会 2006 年 4 月 仙台
- 81) クロファジミンによるマクロファージの細胞死と核の形態変化. 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. 第 79 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2006 年 5 月 高松
- 82) リアルタイム PCR 法を利用した耐性変異の多剤同時検出. 甲斐雅規, Nguyen Phuc Nhu Ha, 松岡正典, 牧野正彦. 第 79 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2006 年 5 月 高松
- 83) *Mycobacterium smegmatis* を用いたらい菌 *folP* 遺伝子変異とダブソン感受性に関する解析. 中田 登, 甲斐雅規, 鈴木幸一, 牧野正彦. 第 79 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2006 年 5 月 高松
- 84) 高免疫原性分子の同定と予防法への応用. 牧野正彦. (シンポジウム; ハンセン病の診断と予防: 最近の進歩) 第 79 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2006 年 5 月 高松
- 85) Ag85B とそのペプチドによる免疫制御: Th1 誘導とクロスプライミング増強. 高津聖志. 第 34 回 BCG・BRM 療法研究会 2006 年 7 月 東京
- 86) Delayed induction of Mycobacterium tuberculosis (Mtb)- specific Th2 immune response in the lung of Mtb-infected TCR-transgenic mice. Yahagi, A., M. Umemura, T. Tamura, D. M Begum, S. Hamada, A. Kariyone, K. Takatsu, and G. Matsuzaki. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 大阪
- 87) TLR7 リガンドと Th1 エピトープ (Peptide-25) を用いた経皮ペプチド免疫による腫瘍特異的 CTL の誘導. 細井亮宏, 五字 弘, 竹田やよい, 前川隆司, 高津聖志, 垣見和宏. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 大阪
- 88) Ag85B 由来 Peptide-25 によるクロスプライミング増強効果の解析. 刈米アイ, 田村敏生, 高津聖志. 第 36 回日本免疫学会総会・学術集会 2006 年 12 月 大阪
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 マクロファージ内で発現が亢進する遺伝子の新規スクリーニング法について出願を準備している
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

Ag85a-adenovirus infection results in decreased IFN γ production in response to type-V adenovirus

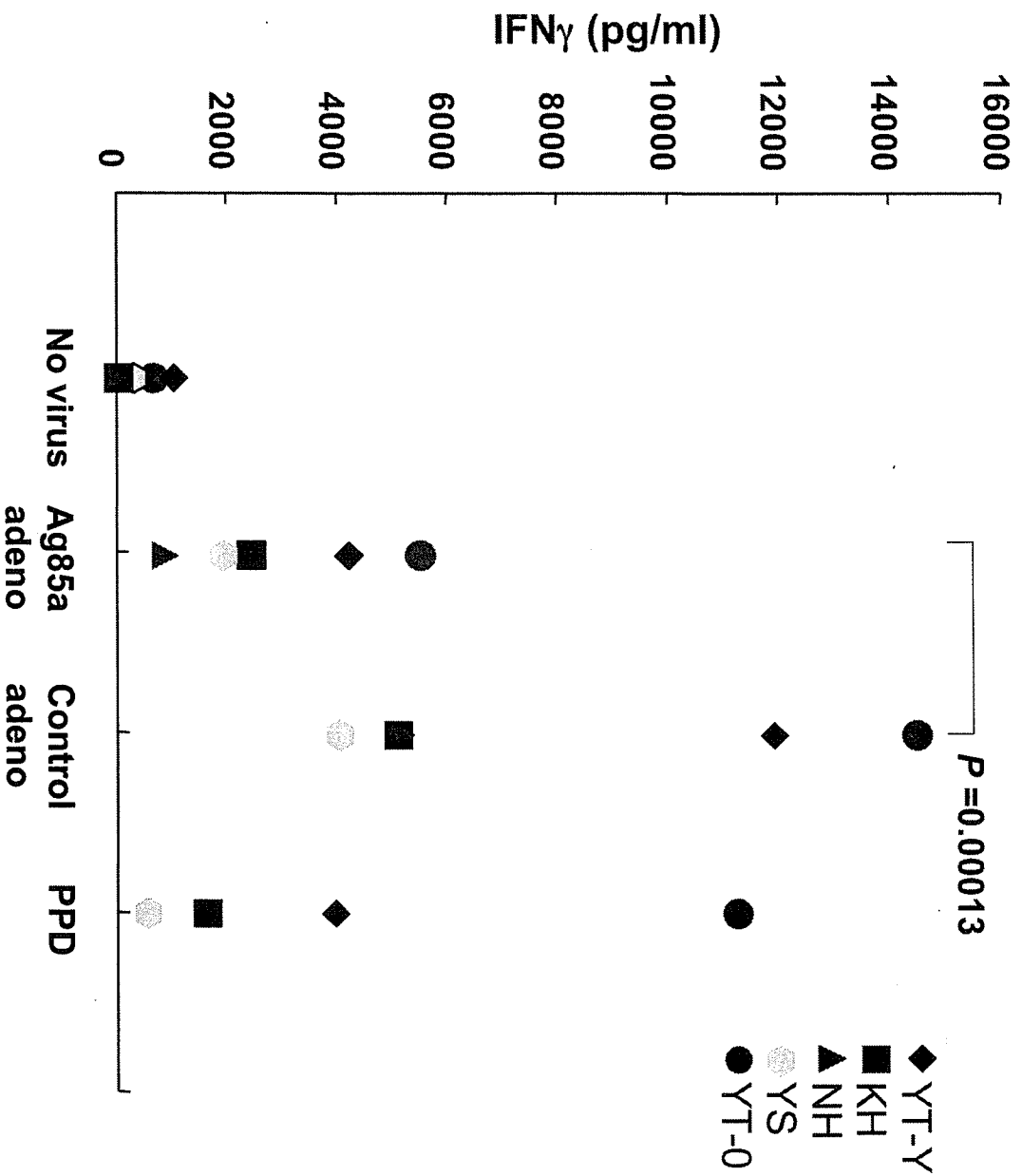


図1 ヒト末梢血単核球 1×10^6 に組み込みウイルスをMOI50で感染させたときのIFN γ 産生量

IFN γ production in response to adenovirus is not associated with anti-adenovirus type-V IgG titer

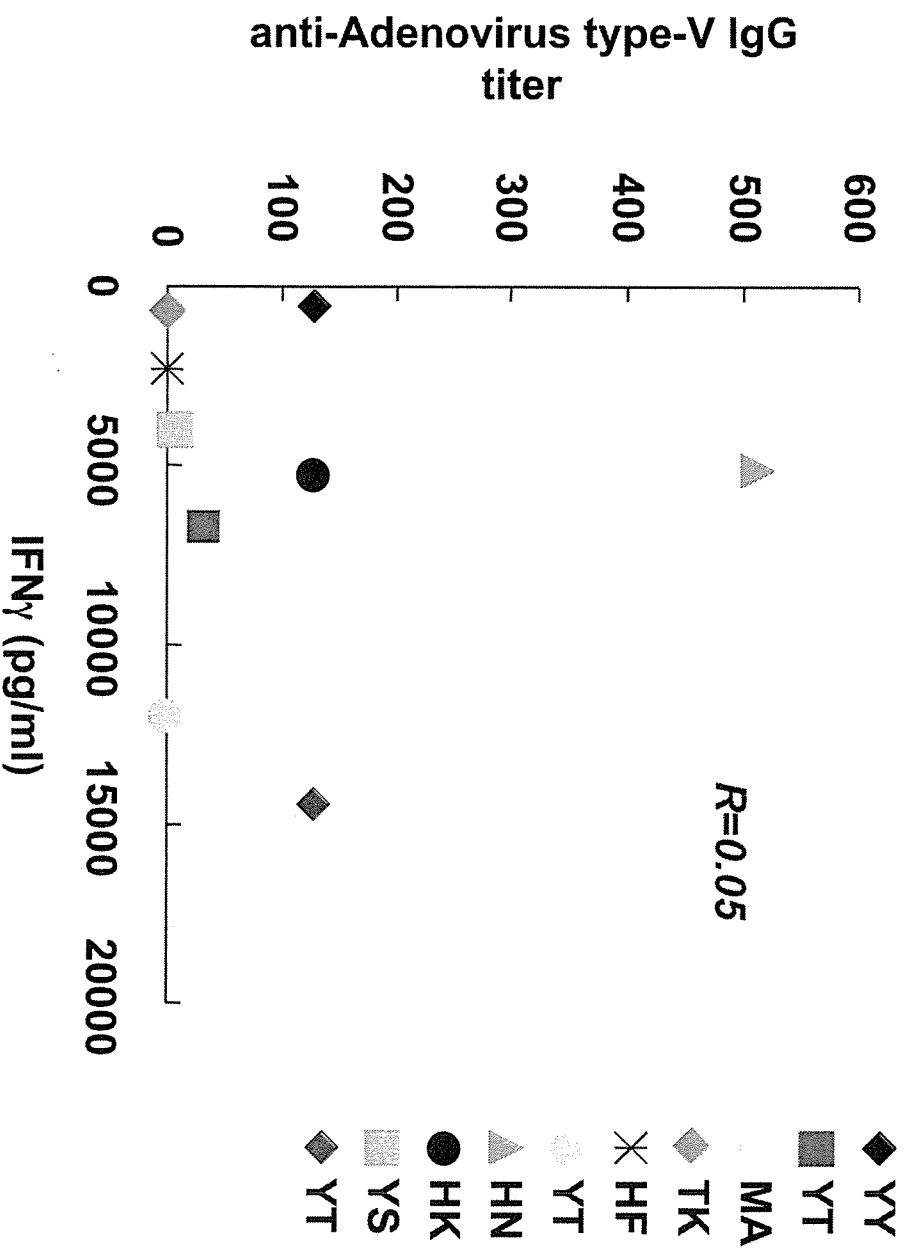


図2 アデノウイルスin vitro感染によるIFN γ 産生反応と血中抗5型アデノウイルス抗体価との相関

Depletion of monocytes from PBMC restores adenovirus-specific T cell immune response

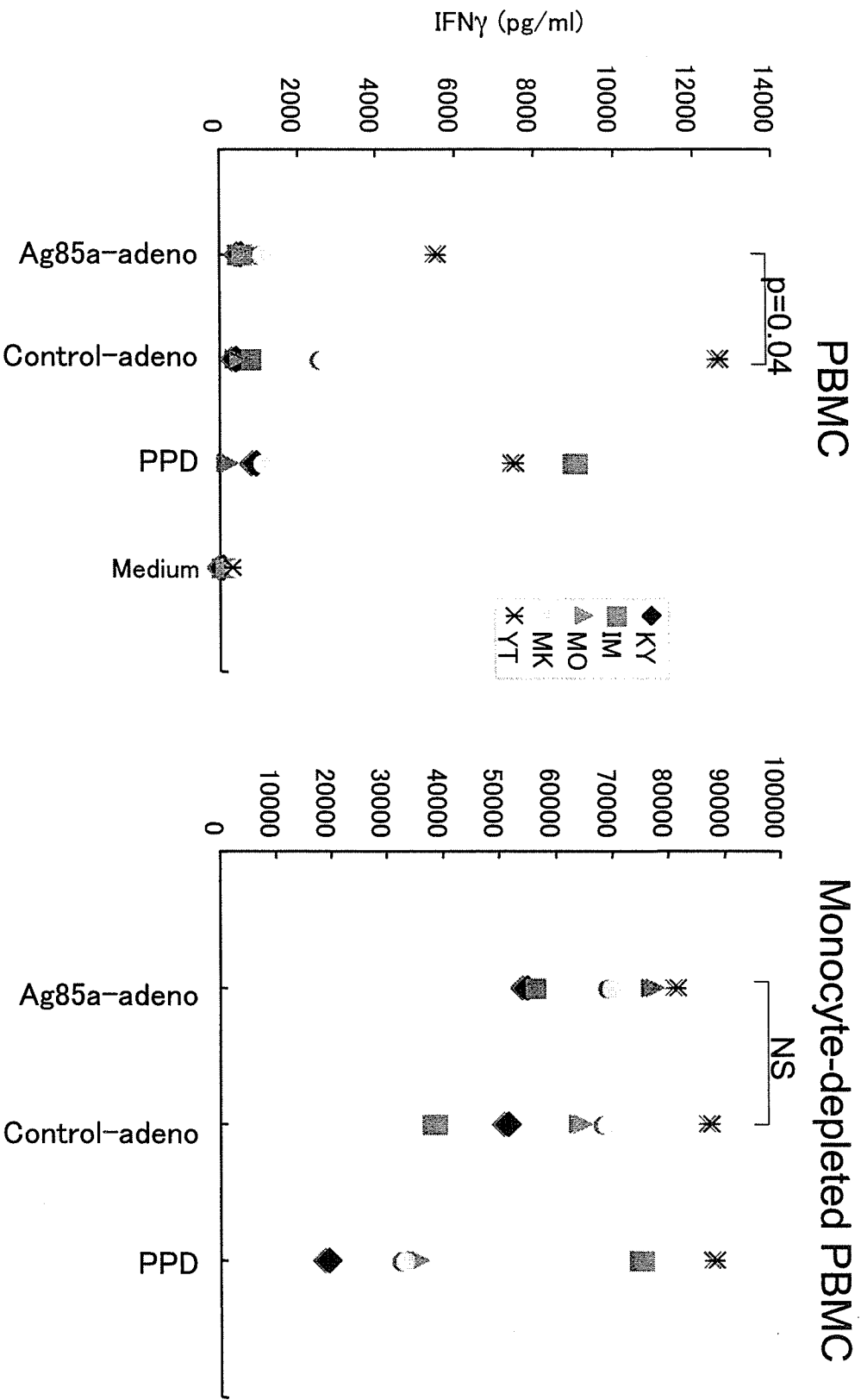


図3 単球除去末梢血単核球に組み込みウイルスをMOI50で感染させたときのIFN γ 産生量

IFN γ production in human CD8⁺ T cells co-cultured with adenovirus infected-peripheral blood dendritic cells

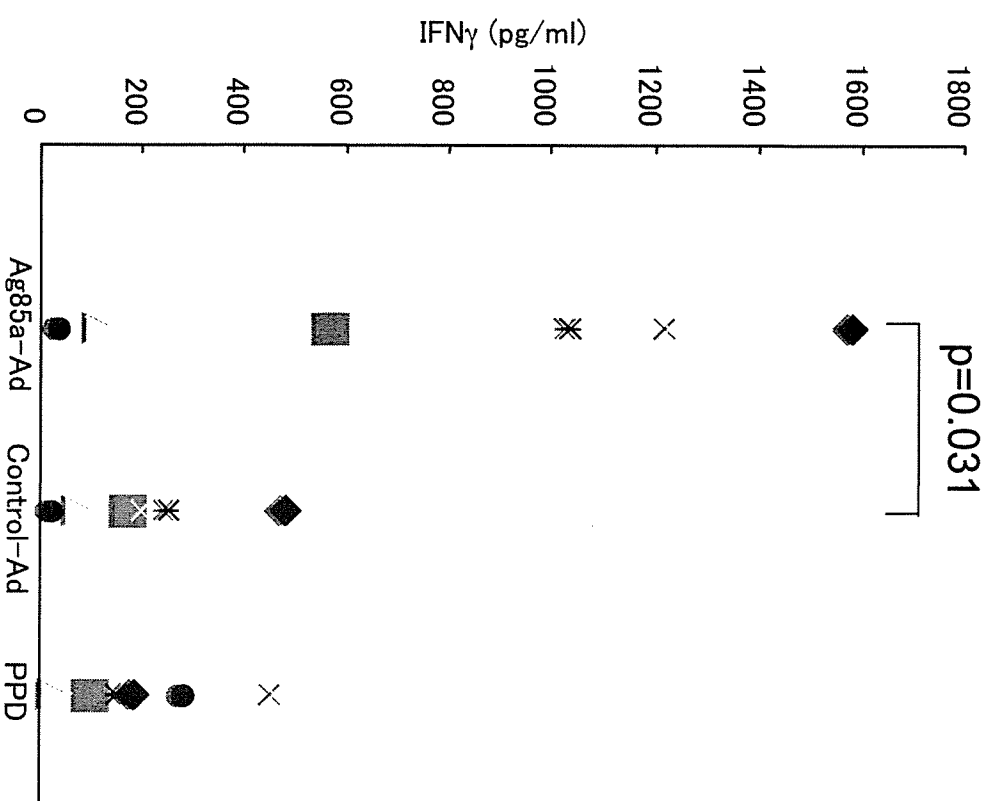
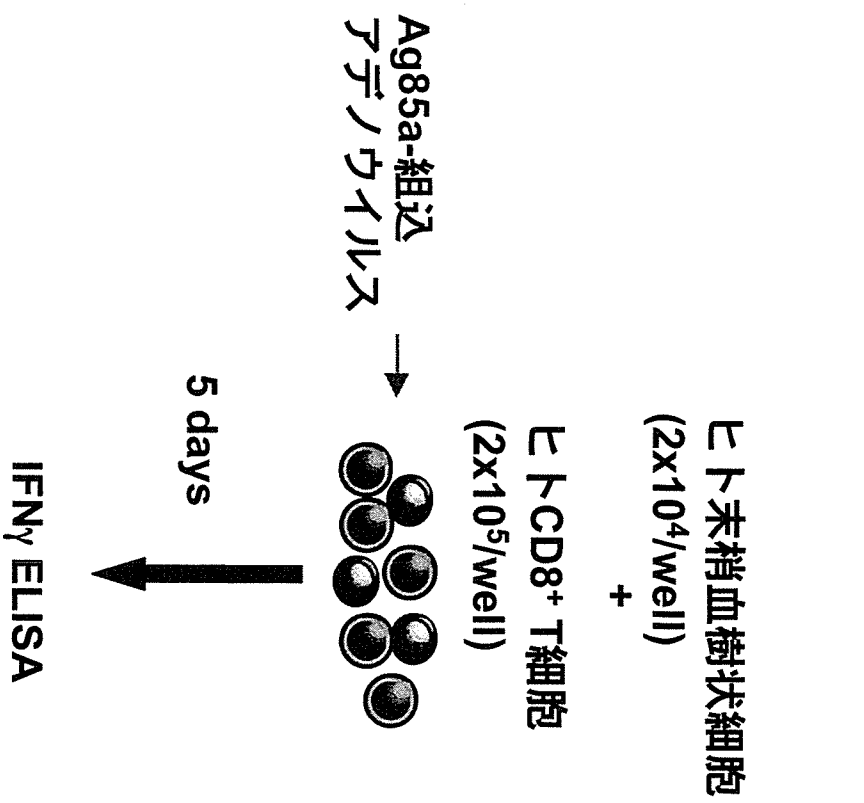


図4 ヒトCD8⁺T細胞と樹状細胞に組み込みウイルスをMOI50で感染させたときのIFN γ 産生量

研究成果の刊行に関する一覧表

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
牧野正彦	結核・ハンセン病	倉田毅編	ネオエスカ感染症・アレルギーと生体防御	同文書院出版		2005	105-110
小林和夫	マイコバクテリウム（抗酸菌）と感染症	山西弘一監修、平松啓一、中込治編	標準微生物学第9版	医学書院	東京	2005	279-292
小林和夫	結核菌	光山正雄	微生物感染学-新しい感染の科学	南山堂	東京	2005	178-187
阿戸学 小林和夫	結核の免疫	露口泉夫	結核・非結核抗酸菌症. 新しい診断と治療のABC.	最新医学社	大阪	2006	55-63
牧野正彦	生体防御機構	牧野正直・長尾栄治・畑野研太郎編	総説現代ハンセン病医学	東海大学出版会		2007	in press

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y. Maeda, P. J. Brennan, M. Makino.	Studies of lipoproteins of <i>Mycobacterium leprae</i> .	Jpn. J. Leprosy	73	15-21	2004
M. Kai, Y. Maeda, S. Maeda, Y. Fukutomi, K. Kobayashi, Y. Kashiwabara, M. Makino, M. A. Abbasi, M. Z. Khan, P. A. Shah.	Active surveillance of leprosy contacts in country with low prevalence rate.	Intl. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.	72(1)	50-53	2004
Y. Miyamoto, T. Mukai, F. Takeshita, N. Nakata, Y. Maeda, M. Kai, M. Makino.	Aggregation of mycobacteria caused by disruption of fibronectin-attachment protein-encoding gene.	FEMS Microbiol. Letters	236	227- 234	2004
H. Kimura, Y. Maeda, F. Takeshita, L. E. Takaoka, M. Matsuoka, M. Makino.	Upregulation of T-cell-stimulating activity of mycobacteria-infected macrophages.	Scand. J. Immunol.	60	278- 286	2004
Y. Yamashita, Y. Maeda, F. Takeshita, P. J. Brennan, M. Makino.	Role of the polypeptide region of 33 kDa mycobacterial lipoprotein for efficient IL-12 production.	Cell. Immunol.	229	13-20	2004
T. Tamura, H. Ariga, T. Kinashi, S. Uehara, T. Kikuchi, M. Nakada, T. Tokunaga, W. Xu, A. Kariyone, T. Saito, T. Kitamura, G. Maxwell, S. Takaki, K. Takatsu.	The role of antigenic peptide in CD4 ⁺ T helper phenotype development in a T cell receptor transgenic model.	International Immunology	16	1691- 1699	2004
T. Wada, S. Maeda, A. Tamaru,	Dual-probe assay for rapid detection of drug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i> by	J. Clin. Microbiol.	42	5277- 5285	2004

S. Imai, A. Hase, K. Kobayashi.	real-time PCR.				
K. Aoki, S. Matsumoto, Y. Hirayama, T. Wada, Y. Ozeki, M. Niki, P. Domenech, K. Umemori, S. Yamamoto, A. Mineda, M. Matsumoto, K. Kobayashi.	Extracellular mycobacterial DNA binding protein 1 participates in <i>Mycobacterium</i> -lung epithelial cell interaction through hyaluronic acid.	J. Biol. Chem.	279	39798-39806	2004
小林和夫	抗酸菌病原因子と宿主応答の分子機序.	日本ハンセン病学会雑誌	73	263-270	2004
小林和夫	結核. 世界最大の感染症.	今日の移植	17	509-515	2004
Y. Maeda, T. Mukai, J. Spencer, M. Makino.	Identification of immunomodulating agent from <i>Mycobacterium leprae</i> .	Infect. Immunity	73	2744-2750	2005
M. Makino, Y. Maeda, N. Ishii.	Immunostimulatory activity of major membrane protein-II from <i>Mycobacterium leprae</i> .	Cell. Immunol.	233	53-60	2005
S. Matsumoto, M. Matsumoto, K. Umemori, Y. Ozeki, M. Furugen, T. Tatsuo, Y. Hirayama, S. Yamamoto, T. Yamada, K. Kobayashi.	DNA augments antigenicity of mycobacterial DNA-binding protein 1 and confers protection against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> infection in mice.	J. Immunol.	175	441-449	2005
R. Oiso, N. Fujiwara, H. Yamagami, S. Maeda, S. Matsumoto, S. Nakamura, N. Oshitani, T. Matsumoto, T. Arakawa, K. Kobayashi.	Mycobacterial trehalose 6,6'-dimycolate preferentially induces type 1 helper T cell responses through signal transducer and activator of transcription 4 protein.	Microb. Pathog.	39	35-43	2005

S. Kitada, R. Maekura, N. Toyoshima, T. Naka, N. Fujiwara, M. Kobayashi, I. Yano, M. Ito, K. Kobayashi.	Use of glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of <i>Mycobacterium avium</i> complex pulmonary disease in immunocompetent patients.	Clin. Diagn. Lab. Immunol.	12	44-51	2005
R. Maekura, Y. Okuda, A. Hirotsu, S. Kitada, T. Hiraga, K. Yoshimura, I. Yano, K. Kobayashi, M. Ito.	Clinical and prognostic importance of serotyping <i>Mycobacterium avium</i> - <i>Mycobacterium intracellulare</i> complex isolates in human immunodeficiency virus-negative patients	J. Clin. Microbiol.	43	3150-3158	2005
N. Fujiwara, K. Kobayashi.	Macrophages in inflammation.	Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy	4	281-286	2005
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
小林和夫	抗酸菌細胞壁分子を標的とした抗酸菌感染症の診断・治療方法の開発.	BCG・BRM療法研究会誌	29	9-15	2005
小林和夫	結核における肉芽腫炎症と宿主防御の統御.	日本医事新報	4235	20-26	2005
Y. Miyamoto, T. Mukai, N. Nakata, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, M. Makino.	Identification and characterization of the genes involved in glycosylation pathways of mycobacterial glycopeptidolipids biosynthesis.	J. Bacteriol.	188(1)	86-95	2006
T. Mukai, Y. Miyamoto, T. Yamazaki, M. Makino.	Identification of <i>Mycobacterium</i> species by comparative analysis of the <i>dnaA</i> gene.	FEMS Microbiol. Lettr.	254	232-239	2006

M. Makino, Y. Maeda, T. Mukai, S.H.E. Kaufmann	Impaired maturation and function of dendritic cells by mycobacteria through IL-1 β .	Eur. J. Immunol.	36	1443-1452	2006
K. Suzuki, N. Nakata, P. D. Bang, N. Ishii, M. Makino.	High-level expression of pseudogenes in <i>Mycobacterium leprae</i> .	FEMS Microbiol. Lettr.	259	208-214	2006
M. Makino, Y. Maeda, K. Inagaki.	Immunostimulatory activity of Recombinant <i>Mycobacterium bovis</i> BCG that secretes Major Membrane Protein II of <i>Mycobacterium leprae</i> .	Infect. Immunity	74(11)	6264-6271	2006
T. Kikuchi, S. Uehara, H. Ariga, T. Tokunaga, A. Kariyone, T. Tamura, K. Takatsu,	Augmented induction of CD8 ⁺ cytotoxic T-cell response and antitumour resistance by T helper type 1-inducing peptide.	Immunology	117	47-58	2006
Y. Ozeki, H. Tsutsui, N. Kawada, H. Suzuki, M. Kataoka, T. Kodama, I. Yano, K. Kaneda, K. Kobayashi.	Macrophage scavenger receptor down-regulates mycobacterial cord factor-induced proinflammatory cytokine production by alveolar and hepatic macrophages.	Microb. Pathog.	40	171-176	2006
小林和夫	感染症の現状と制圧戦略.	都市問題研究	58	20-32	2006
K. Suzuki, F. Takeshita, N. Nakata, N. Ishii, M. Makino.	Localization of CORO1A in the macrophages containing <i>Mycobacterium leprae</i> .	Acta Histochemica et Cytochemica	in press		2007
M. Makino, Y. Maeda, Y. Fukutomi, T. Mukai.	Contribution of GM-CSF on the enhancement of the T cell-stimulating activity of macrophages.	Microbes and Infection	in press		2007
N. Fujiwara, N. Nakata, S. Maeda, T. Naka, M. Doe, I. Yano, K. Kobayashi.	Structural characterization of a specific glycopeptidolipid containing a novel N-acyl-deoxy sugar from <i>Mycobacterium intracellulare</i> serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway.	J. Bacteriol.	in press		2007

S. Kitada, Y. Nishiuchi, T. Hiraga, H. Hashimoto, K. Yoshimura, K. Miki, M. Miki, M. Motone, T. Fujikawa, <u>K. Kobayashi</u> , I. Yano, R. Maekura.	Serological test and chest computed tomography findings in patients with <i>Mycobacterium avium</i> complex lung disease.	Eur. Respir. J.	in press		2007
---	--	-----------------	----------	--	------

4. 結核・ハンセン病

結核は、20世紀最大の脅威であった細菌感染症であり、ハンセン病は末梢神経障害に伴う著しい変形のため、長い間差別と偏見の対象となってきた疾患である。結核は、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) の感染により、ハンセン病はらい菌 (*Mycobacterium leprae*) の感染により発症する。結核菌もらい菌も共に抗酸菌に分類される。抗酸菌は、現在では100種類以上が知られ、これらのなかにはヒトに病気を発症させる病原性抗酸菌と、ヒトに対しては病気を誘導しない非病原性抗酸菌が存在する。

結核菌も、らい菌も代表的な病原性菌である。両者は一旦感染するとヒトの体内に長く宿り、たとえ病気を発症させなくても潜伏感染する特徴をもっている。多くの場合、マクロファージなどの細胞内に寄生虫のように潜んでいるため、細胞内寄生菌ともよばれている。このことが、結核およびハンセン病を理解するうえで重要である。

1) 結核

(1) 概要

全世界のおよそ3分の1の人が結核菌に感染している。結核の発病率は、結核菌感染者の約10%であり、初回感染者は感染後2年以内であることが多い。感染しても発病しない、いわゆる潜伏感染時には、結核菌はマクロファージなど抗原提示細胞内に留まっている。

結核菌に対する生体防御反応は、インターフェロンガンマー (IFN- γ) を産生するCD4陽性T細胞およびキラー活性を獲得したCD8陽性T細胞などの細胞性免疫が中心となって営まれている。結核菌はヒトからヒトへ感染し、主に咳やくしゃみによる飛沫感染による。結核菌は、大きさ数ミクロンの桿状の菌であり、酸・アルカリ・乾燥に対し抵抗性である。

結核の確定診断は、患者体内から結核菌を同定することであり、^{かくたん}喀痰の塗抹検査あるいは培養検査を行うか、菌の核酸 (DNA) を抽出し、核酸増幅法 (PCR)

で検索して菌を証明する。結核菌が酸に対して抵抗性であることを利用して、抗酸菌染色（Ziehl-Neelsen染色）を行う。結核は全身病であるが、肺を主病巣とする肺結核がもっとも多く、2週間以上続く咳・痰・発熱あるいは胸痛・血痰が観察される場合は、結核を疑う必要性が高い。

結核に対する治療は、発病初期に4剤（イソニコチン酸ヒドラジド[INH]、リファンピシン[RFP]、ピラジナミド[PZA]とストレプトマイシン[SM]またはエタンブトール[EB]）を用いて徹底的に行うことが大切である。現在では、薬剤に対して抵抗性を示す薬剤耐性菌が出現していて、臨床上大きな問題となっている。結核に対するワクチンは、BCGが長い間用いられてきたが、高齢者に対しては無効であることが多く、新しい抗結核ワクチンの開発が強く求められている。

（2）結核菌と感染経路

結核菌は、長さ1～4ミクロン、幅0.3～0.6ミクロンの桿菌である。その表面は脂質に富んで、他の菌種にはみられない厚い外壁により覆われている。そのため粘着性が高く、いくつもの菌が房状に寄り集まることが多い。酸・アルカリ・乾燥に強い反面、紫外線・熱に弱い性質がある。

結核菌の感染は、ほぼ100%気道を介した吸入感染である。排菌者の咳・くしゃみ・痰に結核菌が含まれていると周囲の人に容易に感染する。空気中に放出された結核菌はその周囲の粘液性水分を急速に失い、非常に軽くなって長時間空気中に漂っているためである。

換気が悪い場所、あるいはオフィスなど気密度が高い所では、多数の人間に感染させ、集団感染をもたらす原因となる。結核は全身症であって、腎臓・関節・骨・腹膜などにも病変をもたらすが、これらの患者は空気中に結核菌を放出する可能性は低く、結核菌の感染源の大部分は肺結核患者である。

（3）疫学

全世界人口の約3分の1が結核菌に感染していて、毎年800万人が発病、200万人が死亡している。とくに、発展途上国は濃厚流行国でもある。結核死亡の99%は、アフリカ・中南米・東南アジアの人々である。

発病は、感染後2年以内が多く、結核菌に感染しても健常者の多くは発病しないで生涯を経過する（不顕性感染）。感染後に明らかな結核を発病するのは生涯を通じて約10%で、これに初感染結核など軽症の自然治癒する病気を加えても、発症するリスクは最大30%である。

不顕性感染した人では、免疫が作動して結核菌の体内拡散を防いでいる。この免疫反応は生体防御反応とよばれ、細胞性免疫すなわちIFN- γ を産生するCD4陽性T細胞、あるいはIFN- γ を産生すると同時に病原体に感染した細胞を殺戮することができるCD8陽性T細胞、または活性化したマクロファージが重要な働きをしている。

結核菌は一旦感染すると、多くはマクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞

などのなかに寄生虫のように長時間留まる。そのため、抗菌的に働いている細胞性免疫が何らかの要因で低下すると、結核菌の活動性は急速に高まり結核が発症する。

乳幼児期では、免疫力が十分備わっていないため、その発病率は成人に比べ著しく高い。また、免疫力の低下を伴う疾患、たとえばHIV-1感染・糖尿病・悪性腫瘍・慢性腎不全を患う患者、免疫力が低下した高齢者・低栄養状態者では発病率が増加する。抗がん剤・免疫抑制剤・副腎皮質ホルモンによる治療を受けている患者でも同様に発病率が高い。とくに、HIV-1と結核菌が重複感染した場合は重篤な病変が観察され、現在50万人以上が死亡している。

(4) 結核の診断

結核に特異的な症状はなく、とくに肺結核の初期は無症状であるともいわれる。しかし、肺結核の80%は自覚症状の出現により発見される。咳・痰・発熱または寝汗・血痰・胸痛・体重減少の6症状のいずれかが2週間以上続く場合は肺結核を疑わなければならない。咳はもっとも多い症状であるが、咳によって結核菌の感染が広がるので、2次感染を防ぐためにも、咳が2週間以上続く場合は早期受診を勧めたい。

結核の確定診断は、結核菌が生体内に存在することを証明することである。その方法として、①喀痰塗抹検査、②喀痰培養法、③DNA検査などがある。

喀痰塗抹検査では、患者から採取された喀痰から塗抹標本を作製してZiehl-Neelsen染色または蛍光染色をした後、顕微鏡で観察する。通常30視野を観察して、明らかな桿菌のみを陽性として判定する。陽性と判定された菌が一定の視野中に何個あるかによってガフキーの号数*を決める。採取された喀痰の検査で、結核菌が1個でも認められる場合には、喀痰1 ml中に結核菌が7,000個以上存在することを示している。こうした状態では、すでに肺のなかには空洞が形成され感染源となり得るため、2次感染を防ぐ意味でも直ちに入院治療を行うことが重要である。喀痰中の結核菌が数千個以下の場合には、喀痰培養を行わないと結核菌の同定はできない。

小川培地を用いた培養が通常行われるが、結核菌は増殖が遅いため、診断を確定するためには4～8週間が必要となる。感度を高いまま維持し、結核菌検出までの時間を短縮する目的で開発されたのがMGIT (Mycobacteria Growth Indicator Tube) 法である。約2.5週間で菌の検出が可能となった。また、結核菌の核酸(DNAなど)を抽出し人工的に増幅して、結核菌固有の塩基配列が存在すること(結核菌陽性)を証明するPCR法も開発されている。DNAを用いた方法は、薬剤耐性菌の検出、結核菌の感染経路を分子疫学的に追跡する際に有効なRFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 分析にも応用できる。

結核の補助診断として有効な検査法が、胸部X線写真・胸部CT検査などの画像診断法とツベルクリン反応検査である。肺結核では肺尖部や上肺野が好発部位であるが、特定の陰影はなく種々の陰影を呈するため、異常影を認めた時は菌検査あるいは肺生検など病理学的検査を勧めたい。

ガフキーの号数 Gaffky table
ガフキーの号数とは、Gaffkyによって提唱された、喀痰の塗抹染色標本中の結核菌の量を示した数字である。菌数の少ない方から多い方へ1号～10号に分けられている。標本中の菌数は、材料の採取部位や塗抹の厚薄により変動するので、最近では段階の簡便な記載法に変わって居る。

ツベルクリン反応は、生体内に結核菌に反応するメモリーT細胞が存在するかを検索する方法である。ツベルクリンは、液体培地で数週間培養した結核菌を加熱・濾過^{ろか}処理したものである。ツベルクリン反応陽性とは、結核と同じ病原性をもつものが過去に生体内に入り、T細胞によって認識された経歴があることを示している。従って、「陽性」イコール「結核菌の感染あり」ということはできない。弱毒化牛型結核菌であるBCG接種者も陽性を示すことが多い。

(5) 結核の治療と予防

「不治の病」といわれた結核も、早期発見・早期治療の原則が守られれば6カ月で治る病気となっている。厚生労働省で認可されている薬剤は10種類以上を数えている。

基本的な治療法は、初期2カ月の強化療法とこれに続く4カ月の継続期治療の6カ月間治療である。強化療法とは、4剤(106頁参照)の併用療法であり、菌量を減少させることを目的としている。4カ月間の継続療法は、2～3剤(INH, RFPとEB)の併用療法である。日本では、1996(平成8)年厚生省の「結核治療基準」によって適用された。菌量の早期減少を図るとともに、耐性菌の出現を防ぐことを念頭において確定された治療法であるが、近年では耐性菌の数が次第に増加しており大きな問題となっている。複数の薬剤を長期服用するため、副作用の出現にも十分留意する必要がある。

予防法は、未だに確立されていない。ワクチンとしてBCGが使われてきたが、小児または青年成人の発症を防ぐうえでは有効であるが、高齢者など免疫機能が低下した人々に対しては無効である。BCGに代わる新しいワクチンの開発が切望されている。

排菌者と接触し、ツベルクリン反応検査から感染が強く疑われる場合には、「化学予防法」としてINH単剤を朝1回6カ月間の服用が有効である。

2) ハンセン病

(1) 概要

ハンセン病は、皮膚および末梢神経が主に侵される慢性感染症である。らい菌感染により発症するが、らい菌は末梢神経障害をもたらす唯一の抗酸菌である。病変部位に存在するらい菌の数により少菌型と多菌型に分類される。らい菌に対する生体防御反応(細胞性免疫が中心)の強弱によりその病型が決定され、細胞性免疫が働かない多菌型では、全身・左右対称性に病変が出現する。多菌型では、らい菌に特異的である抗PGL-I(Phenolicglycolipid-I)抗体の検出が補助診断法として有効である。

WHOによる多剤併用療法が有効であり、近年では新規発症患者数も徐々に低下していて、日本国内での発症例は毎年20以下である。ハンセン病に対する有効なワクチンは存在せず、多剤耐性を示すらい菌も徐々に増加している。今後の課題が多い疾患である。

(2) らい菌と感染経路

らい菌は、長さ2ミクロン、幅0.3ミクロンの桿菌であり、結核菌と同じ抗酸菌に分類される。抗酸菌を増殖のスピードから分類すると発育の早い菌と遅い遅発菌に分類されるが、らい菌はすべての細菌のなかでもっとも増殖が遅く、1回の分裂に約12日を要する（ちなみに大腸菌は20分）。らい菌を試験管のなかで人工的に増やすことはできず、アルマジロやヌードマウスを用いなければならない。らい菌の細胞壁は、結核菌と同様きわめて厚く脂質に富んだ構造をしている。このなかかららい菌に特異的な抗原であるPGL-Iが存在し、抗PGL-I抗体はハンセン病の血清診断に利用される。しかし、少菌型患者では、抗PGL-I抗体陰性の例が多い。

感染は鼻粘膜を介した飛沫感染である。従来損傷部位を介した経皮感染も考えられたが、感染には多数の菌が必要なため現在では否定的である。ヒトからヒトへの感染は、濃厚流行国の排菌患者周辺のみで起こる。

(3) 疫学

ハンセン病の濃厚流行国は、東南アジア・南米・アフリカである。1982-50（昭和57）年、WHOはハンセン病の制圧を目指し、3薬剤を同時に服用する多剤併用療法を開始した。本療法はきわめて有効であり、現在では登録患者数は44万人に、新規患者数は年間50万人にまで激減した。WHOはハンセン病の制圧を人口10万人対1以下と定義したが、現在このレベルに到達していないのは、ブラジル・インドなど数カ国のみである。しかし、濃厚流行国では、国全体としては制圧はされているものの、スポットとよばれる地域で未だに新規患者が多数発生している。

らい菌に対する生体防御反応は、結核と同じ細胞性免疫が主体であるが、結核とは異なりHIV-1感染者・高齢者など免疫状態が低下した患者に感染しても急性増悪することはない。HIV-1とらい菌の重複感染も臨床上問題とはならない。

(4) 臨床

らい菌は、マクロファージ・末梢神経のシュワン細胞および血管内皮細胞に主に感染する。そのためハンセン病は皮膚および末梢神経が主な病変部位となる。少菌型では、1個ないし少数の皮疹が左右非対称性に出現する。一方、多菌型では自覚症状は少なく、神経症状も徐々に出現する。多彩な皮疹が多数左右対称性に出現する。

ハンセン病の診断は、皮疹・らい菌の検出・末梢神経の肥厚・末梢神経の機能障害・病理組織学的検査・抗PGL-I抗体を用いた血清診断法が有効である。皮膚の病変部位をメスの刃で小さく切開し、組織液を取り、塗抹標本作製する。Ziehl-Neelsen染色法で菌を同定する。菌が少数のみ存在し病理学的に同定しにくい場合は、病変部位を生検して組織を採取し、その組織よりDNAを抽出し、PCR法で診断する。この方法は感度のうえで優れている。病理学的検査では、少菌型は類上皮細胞性肉芽腫が観察されるが、多菌型では肉芽腫は形成されにくく、