

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

QFT-2Gによる臨床例の検討

研究協力者 倉島篤行 独立行政法人国立病院機構東京病院 臨床研究部長

研究要旨

近年導入された特異抗原刺激末梢血単核球遊離IFN- γ 測定は臨床で広く使われつつあるが、複数回施行108例でIFT γ 測定値上昇につき検討を行い、18例で上昇を認めたが、明かな治療失敗例はなかった。

A. 研究目的

近年、結核菌感染を結核菌特異抗原で刺激した末梢血単核球からの遊離IFN- γ を測地する方法が普及しつつある。

培養で確認された結核症で経過を追って特異抗原刺激IFN- γ 値を測定すると通常は次第に低下し、これは治療により抗原量が低下したと考えられている。

逆に、複数回測定施行でIFN- γ 値が上昇した場合は治療失敗例と判断可能であるとする報告があり自験例での後ろ向き検討を行った。

B. 研究計画

独立行政法人国立病院機構東京病院で行われたQuantiFERON-TBG2キットによるIFN- γ 複数回測定108例でのESAT-6刺激IFN- γ 値の推移を検討、上昇を示した例について医療記録からの考察を行った。

C. 研究成果

経過中ESAT-6刺激IFN- γ 値の上昇が0.1以上、かついずれかの値が0.35以上は18例に見られた。

1例に結核治療終了後 M.szulgai感染が見られた。

結核治療終了後、菌は検出されなかったが画像上陰影の一過性悪化が生じ、それに一致してESAT-6刺激IFN- γ 上昇が見られたもの2例。

non-HIVで、PZA含む結核治療は確実に行われ、感受性菌であったが培養での菌陰性化が8ヶ月目と遷延した1例。

結核性リンパ節炎でリンパ節病変消退が遷延した1例。

結核治療後aspergillosis発症時一過性に喀痰PCR+となった1例。

以上6例以外の12例は全て感受性菌で標準的な結核治療が行われ2ヶ月以内で菌陰性化を達成し現在まで再発病を見ていない例であった。

D. 考察

文献上、結核治療経過中ESAT-6刺激IFN- γ 値が上昇する機序として

1. 治療終了後外来性再感染により潜伏性結核感染状態になった場合。

2. ESAT-6を有する環境中抗酸菌 (M.marinum など)の曝露と感染。
3. ある個体では全く刺激抗原がなしに活性化T細胞が何年間も存在する。
4. 診断初期にsuppressor T細胞機能が優越している。などがあげられている。2以外はいずれも実証困難であるが必ずしもESAT-6刺激IFN- γ 値の上昇が直ちに治療不成功とは直結せず更なる検討が必要と思われた。

E. 結果

結核治療中の複数回測定でのESAT-6刺激IFN- γ 値上昇は必ずしも結核治療不成功を意味するものではない。

F. 健康危険情報

これらの検討において重篤な副作用は認めなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Novel diagnosis of active tuberculous pleuritis ; Interferon- γ -based assay using M. tuberculosis specific antigen として投稿中.

2. 齋藤朗、長山直弘、八木理充、大島信治、田村厚久、永井英明、赤川志のぶ、川辺芳子、町田和子、倉島篤行、四元秀毅：肝硬変に合併した結核症例の検討.結核 2006 Jul;81(7):457-65

3. 倉島篤行：肺結核とアスペルギルス症. 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 41、呼吸器 6 結核・非結核性抗酸菌症. 大阪市 最新医学社 227-238、2006.

4. 倉島篤行：高齢者の抗酸菌感染症. 日本臨床 65:490-494、2007
5. 倉島篤行：非侵襲性肺アスペルギルス症治療の新たな展開. 結核 82:143-147、2007.
6. 倉島篤行：非結核性抗酸菌症. Modern Physician 2006 Mar;26(3):385-8

2. 学会発表

1. 有賀晴之、川辺芳子、永井英明、倉島篤行、鈴木純子、益田公彦、松井弘稔、田村厚久、長山直弘、赤川志のぶ、町田和子、蛇沢晶、四元秀毅：活動性結核性胸膜炎の新しい特異的診断法 Pleural fluid cell-QuantiFERON TB 2G(FC-QFT). 第46回日本呼吸器学会総会、東京、2006.

H. 知的財産の出願・登録状況

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）
分担研究報告書

抗酸菌リポグリカンのTh-1/Th-2免疫調節の構造活性相関に関する研究

研究協力者 矢野 郁也 日本BCG中央研究所

研究要旨

結核菌やBCG菌等抗酸菌細胞表層には、リポアラビノマンナン（LAM）やリボマンナン（LM）を中心とする両親媒性グリカンが存在し、構造の違いにより免疫反応調節に深く関わっている。近年、広く増加傾向にあるとされるアレルギー症の根本療法として、これらのリポグリカンがどのような免疫（Th-1/Th-2）調節活性化能を示すか検討し、LAM及びLMの性質を明らかにしようと考えた。

A. 研究目的

BCGや抗酸菌の菌体成分には、NK細胞やNKT細胞を介して強力なTh-1(細胞性免疫)活性を示す成分が存在する。そこで、これらを用いたIgE抗体産生性(Th-2)アレルギー抑制物質を探索することを目的として、各種菌体成分を単離精製し、その構造の解析を行うとともに共同研究班員によって免疫活性を評価する。

B. 研究方法

1. BCG菌体からのLAM及びLMの抽出

BCG Tokyo-172株加熱死菌体を10倍容の精製水に懸濁し、フレンチプレスにより菌体を破碎後、超遠心6760 x gで未破碎菌体を除き、さらに超遠心18000xgにより細胞壁画分(沈渣)を分離した。この上清を酵素処理(α -amylase, DNase I, RNase, trypsin)して、蛋白質、核酸、水溶性糖(グルカン)を除去し、フェノール抽出後、さらにTriton X-114を加えて可溶化(37°C)後、冷却(4°C)して二相分離したTriton X-114相を回収した。またTriton X-114相はク

ロロホルムで洗浄し、Triton X-114を除いたcrude LAM,LMをゲル濾過クロマトグラフィー用試料とした。

2. ゲル濾過カラムクロマトグラフィー

ゲル濾過カラムの充填剤はSuperdex75 (Amersham Biosciences)を使用し、溶出は溶出用緩衝液(pH 8.0, 0.25% Sodium deoxycholate, 0.2M NaCl, 1mM EDTA, 10mM Tris)を用いた。

3. LAM及びLMの同定

ナカライテスク社製のM. tuberculosis AOYAMA-B株のLAM(AOYAMA-LAM)を比較標品として用い、SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(SDS-PAGE)により移動度を比較した。さらに、GC/MSによる糖の定量およびMALDI/TOF-MSによる分子量の測定を行うことで同定した。

C. 研究結果

1. ゲル濾過クロマトグラフィーによるLAM,LMの分画

ゲル濾過カラムクロマトグラフィーによって分画した画分のSDS-PAGEゲルの銀染色およびPAS染色の結果から、crude LAM, LMはゲル濾過カラムクロマトグラフィーによりLAMとLMに分離されていることが確認出来た。次にゲル濾過カラムクロマトグラフィーによって、分画した各画分をアルジトールアセテート誘導体として各画分に含まれる糖類(アラビノース、マンノース、イノシトール)をGC/MSにより定量した。ピークAには主にアラビノースおよびマンノースが検出され、ピークBではマンノースが多く検出されたことから、SDS-PAGEだけでなくGC/MSによる糖の定量結果からもLAM(ピークA)およびLM(ピークB)の分離を確認することが出来た。

2. MALDI/TOF-MS分析

昨年度の報告で、AOYAMA-LAM標品はm/z 17000を中心とするのに対して、BCG-LAMではAOYAMA-LAMよりも少し低分子量領域のm/z 16000を中心としたm/z 10000~m/z 20000の範囲にわたって分子イオンが検出されたことを報告した。

本年度は、さらにゲル濾過カラムクロマトグラフィーによって分取出来たBCG-LMのMALDI/TOF-MSによる質量分析を行った。その結果、BCG-LMは分子量m/z4500~m/z9000の範囲に広がり、LAMとは異なる明瞭なマススペクトルが得られた。このマススペクトルから、BCG-LMはマンノースが26あるいは28個を中心とする20~46個にわたるtri-acyl(2C16, C19)LMであることが明らかとなった。

D. 考察

最近、スギ花粉症治療法としてCpG-Cryj1/2ワクチン、リポソーム化糖脂質ワクチンおよびBCG(生菌)ワクチン等が注目

されつつあり、理化学研究所を中心に研究開発が進められている。BCGは結核ワクチンとして既に長年にわたり広く利用されており、副作用も比較的少ないことから、抗アトピー剤としても使い易い製剤ではあるが、なおそれでも生菌であるために希に局所や全身の播種性感染が報告されていることから、安全面では菌体成分にまざるものはない。LAMおよびLMはいずれもBCG菌体(細胞壁)から抽出単離して得られる両親媒性成分(リポグリカン)で、特にLMはNKT cellを介してTh-1免疫を増強するための調節性サイトカイン(TNF- α 等)の産生を促進する一方で、IL-4産生細胞のアトピー症状を改善・予防するための根治療法として有用な原薬となることも考えられる。今後、構造解明を目指すとともにin vitro, in vivoにおける活性評価を徹底的に進めたいと考えている。

E. 結論

BCG菌及びMycobacteria菌体からLAM及びLMを抽出精製し、ヒト末梢血を中心にTh-1/Th-2免疫調節活性をin vitroで解析したところ、LM及びLAMのいずれも濃度依存的にTh-1増強(INF- γ 産生増強)、Th-2抑制(IL-4産生抑制)的に作用することが明らかとなった。今後、これらのメカニズムの解明を行いたい。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Watanabe Y, Watari E, Matsunaga I, Hiromatsu K, Dascher CC, Kawashima T, Norose Y, Shimizu K, Takahashi H, Yano I, Sugita M. BCG vaccine elicits both T-cell

- mediated and humoral immune responses directed against mycobacterial lipid components. *Vaccine*. 24(29-30):5700-5707, 2006.
2. Takimoto H, Maruyama H, Shimada KI, Yakabe R, Yano I, Kumazawa Y. Interferon-gamma independent formation of pulmonary granuloma in mice by injections with trehalose dimycolate (cord factor), lipoarabinomannan and phosphatidylinositol mannosides isolated from *Mycobacterium tuberculosis*. *Clinical and Experimental Immunology*. 144(1): 134-141, 2006
 3. Okamoto Y, Fujita Y, Naka T, Hirai M, Tomiyasu I, Yano I. Mycobacterial sulfolipid shows a virulence by inhibiting cord factor induced granuloma formation and TNF-alpha release. *Microbial Pathogenesis*. 40(6):245-253, 2006.
 4. Ozeki Y, Tsutsui H, Kawada N, Suzuki H, Kataoka M, Kodama T, Yano I, Kaneda K, Kobayashi K. Macrophage scavenger receptor down-regulates mycobacterial cord factor-induced proinflammatory cytokine production by alveolar and hepatic macrophages. *Microbial Pathogenesis*. 40(4):171-176, 2006.
 5. Honda I, Seki M, Ikeda N, Yamamoto S, Yano I, Koyama A, Toida I. Identification of two subpopulations of *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) Tokyo172 substrain with different RD16 regions. *Vaccine*. 24(23):4969-4974, 2006.
 6. Miyamoto Y, Mukai T, Nakata N, Maeda Y, Kai M, Naka T, Yano I, Makino M. Identification and characterization of the genes involved in glycosylation pathways of mycobacterial glycopeptidolipid biosynthesis. *Journal of Bacteriology*. 188(1):86-95, 2006.
 7. Shimada K, Takimoto H, Yano I, Kumazawa Y. Involvement of mannose receptor in glycopeptidolipid-mediated inhibition of phagosome-lysosome fusion. *Microbiology and Immunology*. 50(3):243-251, 2006.
2. 学会発表
 - H. 知的財産権の出願・登録状況
 1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

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

ヒトマクロファージの結核菌殺菌機構の解明

研究協力者 赤川清子 北里研究所 基礎研究所 嘱託部長

研究要旨

ヒト単球より M-CSF で分化誘導したM型M ϕ は結核菌を殺菌するが、GM-CSFで分化誘導したGM型M ϕ は結核菌の増殖を促す。M型M ϕ 及びGM型M ϕ の結核菌殺菌活性の違いに関して、オステオポンチン産生能との関連を検討した。その結果、M型M ϕ 及びGM型M ϕ のいずれのM ϕ も、結核菌感染によりオステオポンチンを大量に産生することから、オステオポンチン産生能が、これら両M ϕ の結核菌の殺菌・増殖抑制能の違いと直接関連しないことが明らかになった。

A. 研究目的

結核は、世界3大感染症の一つで有り、その征圧は世界的に要求されている。特に多剤耐性結核（MDR-TB）の増加や超多剤耐性結核（XDR-TB）の出現などが近年激しく、その対策がWHOの警告にみるように世界的に要求されている。

多剤耐性結核の制御のためには新薬の開発とともに、宿主の抗結核防御機構の増強が必要である。特に、結核菌はマクロファージ（M ϕ ）を主な増殖、生存の場所とするため、感染初期でのM ϕ の結核菌の殺菌および菌の増殖抑制能力が、その後の生体の結核防御機構の発展に重要な因子となる。

先に、我々は、ヒト単球よりM-CSFで分化誘導したM型M ϕ は結核菌を殺菌するが、GM-CSFで分化誘導したGM型M ϕ

（ヒト肺胞M ϕ に形質が似ている）は結核菌の増殖を促すこと、また、M型M ϕ は結核菌感染により、結核菌、BCG, M.avium

などの菌の増殖を直接抑制する因子を産生することを見いだした。一方、他の研究者により、オステオポンチン産生の違いがM ϕ の結核菌増殖抑制に関与する可能性が報告された(Khajooe V, et al., Clin. Exp. Immunol. 143:260, 2006)。オステオポンチンは、分泌型酸性リン酸化糖タンパク質で、細胞外マトリックスの一種である。RGD(Arg-Gly-Asp)モチーフにより α V β 3インテグリンと結合し、また、トロンビン切断型OPN（OPN-N-half）に発現されるモチーフSVVYGLRで、 α 9 β 1インテグリンと結合する。機能は多様で、肉芽腫形成、破骨細胞の活性化、細胞接着、IL-12産生誘導によるTh1/Th2バランスの調節などの機能がある。また、OPN-N-halfは、炎症細胞遊走活性を示す。

そこで、本年度は、M型M ϕ とGM型M ϕ の結核菌感受性の違いとオステオポンチン産生能との関連について検討をした。

B. 研究方法

リコンビナントヒト(rh) GM-CSFは、Shaeing Plau 社より、rhM-CSFは、森永乳業よりそれぞれ供与された。rhIFN- γ およびrhIL-10は、Genzyme社より購入した。ヒト単球の調整は、正常ボランティアの末梢血よりリンホプレップにて分離した単核球より、CD14 ビーズ抗体とMACSによりCD14陽性の単球画分を分離精製した。これら単球をM-CSF(100ng/ml) およびGM-CSF(50ng/ml)存在下に10%FCSを含むRPMI1640培地で1週間培養し、M型M ϕ 及びGM型M ϕ を作製した。これらのM ϕ にヒト型結核菌Mycobacterium tuberculosis H37Rvをmoi 1-2で感染させ、感染6日後に菌のCFUを測定して、菌の殺菌あるいは増殖を調べた。結核菌感染M ϕ からのオステオポンチン産生は、感染M ϕ の培養上清を、オステオポンチン測定ERISAキットにより測定した。

(倫理面への配慮)

正常ボランティアよりの血液の採取に関しては、インフォームドコンセントを得た。

C. 結果

図1に示すように、ヒト単球由来M型M ϕ は結核菌を殺菌するが、GM型M ϕ は結核菌の増殖を促す。しかし、図2にみるように、結核菌感染M型M ϕ とGM型M ϕ いずれのM ϕ もオステオポンチン産生は増大し、個人差も有るが、むしろGM型M ϕ の方が感染前後で、その産生量は高い傾向が見られた。

D. 考察

結核菌の増殖制御機構の異なるM型M ϕ とGM型M ϕ のいずれも、結核菌感染

によりオステオポンチンを大量に産生することから、オステオポンチン産生能が、これら両M ϕ の結核菌の殺菌・増殖抑制能の違いと直接関連しないことが示唆された。

(国際医療センター 櫻田先生との共同研究)。

E. 結論

M型M ϕ とGM型M ϕ の結核菌感染感受性の違いは、オステオポンチン産生能とは関連しないことが明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Akagawa, K.S., Komuro, I., Kanazawa, H., Yamazaki, T., Mochida, K. and Kishi, F.: Functional Heterogeneity of Colony-Stimulating Factor-Induced Human Monocyte-Derived Macrophages. *Respirology* 11:S32-36, 2006

2. 赤川清子: マクロファージの多様性とその起源、“生体防御医学事典”(鈴木和男監修)、朝倉書店(印刷中)

3. 赤川清子: 結核の免疫、“結核 第4版”、p41-47, 医学書院(泉考英監修)、医学書院、2006

4. 赤川清子: マクロファージおよび樹状細胞の分化と機能、エンドトキシン研究 9-自然免疫の最前線, p50-57, (日本エンドトキシン研究会編), 医学図書出版, 2006

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

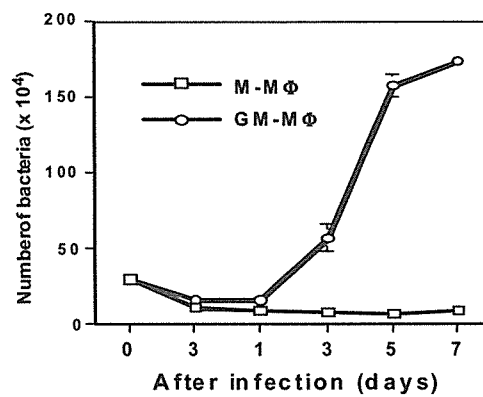


Fig. 1 Growth of *M. tuberculosis* H37Rv in human monocyte-derived macrophages.

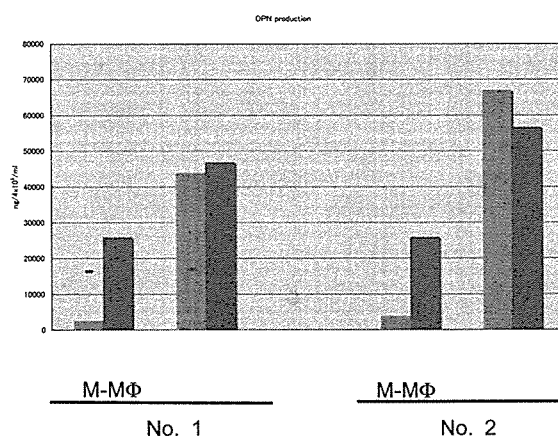


Fig.2 Osteopontin production from *M. tuberculosis* H37Rv infected human monocyte-derived macrophages

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	結核ワクチン	編集 泉孝英、 富岡洋海	結核 第4版	医学書院		2006	50-58
鈴木克洋	結核の感染と発病 ・結核菌検査・臨床 検査・症例編: 薬剤 アレルギーのため 化学療法が施行で きず無治療	富岡洋海編	結核 第4版	医学書院		2006	117-118
鈴木克洋	結核の感染と発 病・結核菌検査・臨 床検査	富岡洋海編	結核 第4版	医学書院	東京	2006	
赤川清子	マクロファージの 多様性とその起源	鈴木和男監 修	生体防御医学 事典	朝倉書店		印刷中	
赤川清子	結核の免疫	泉孝英監修	結核 第4版	医学書院		2006	
赤川清子	マクロファージお よび樹状細胞の分 化と機能	日本エンド トキシン研 究会 編	エンドトキシ ン研究 9-自然 免疫の最前 線	医学図書 出版		2006	50-57

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	Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB.	Vaccine			in press
岡田全司	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models.	Vaccine			in press

岡田全司	Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparision between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains.	Kekkaku			in press
岡田全司	Novel vaccines against tuberculosis.	Kekkaku			in press
岡田全司	DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation.	Vaccine	24	1191-1204	2006
岡田全司	Novel vaccination (HVJ-liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against Tuberculosis using cynomolgus monkey.	41st Tuberculosis and Leprosy Research Conference		109-113	2006
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 an epitope on antigen 85A.	Vaccine	15	2110-2219	2006
岡田全司	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models.	Adv. Exp. Med. Biol.		581-596	2006
岡田全司	Chemotherapy for pulmonary M.kansasii disease.	Kekkaku	81	41-43	2006
岡田全司	Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis.	Kekkaku	81	80-81	2006
岡田全司	新しい結核ワクチンの開発.	化学療法の領域			2007
岡田全司	新しい結核ワクチン.	感染症			2007
岡田全司	国際ワクチン学会 “学会レポート”	感染・炎症・免疫			2007

岡田全司	結核ワクチン開発の現況と展望 “呼吸器6 結核・非結核性抗酸 菌症；新しい診断と治療のABC 41”	最新医学・別冊		170-183	2007
岡田全司	多剤耐性結核菌の院内感染の現 状と対策	化学療法の領域	22	1691-1695	2006
岡田全司	結核ワクチンの開発(抗酸菌感染 症医療の進歩)	呼吸	25	477-484	2006
岡田全司	培養陰性,非結核性抗酸菌混在時 における結核菌薬剤耐性遺伝子 検査キットの有用性	臨床検査	50	934-939	2006
岡田全司	リファンピシン耐性Mycobact- erium kansasiiにおけるrpoB 変異の解明	結核	81	475-479	2006
菅原 勇	Nude rat (F344/N-rnu) tuberculosis.	Cell. Microbiol.	8	661-667	2006
菅原 勇	Experimental evidence for dual infection with two genetically distinguishable Mycobacterium tuberculosis strains using a guinea pig model.	Indian J. Tuberculosis	53	84-91	2006
菅原 勇	Protective efficacy of Recombinant BCG Tokyo (Ag85A) against M. tuberculosis-infected guinea pigs incomparison with that of DNA vaccine encoding Ag85A.	Tuberculosis			2006 in press
菅原 勇	Imaging of pulmonary granulomas by a photon imager.	JJID	59	332-333	2006
菅原 勇	Emergence of Ofloxacin Resistance in Mycobacterium tuberculosis Clinical Isolates from China: gyrA Mutation Analysis by Denaturing HPLC and DNA Sequencing.	J. C. M.	44	4566-4568	2006
菅原 勇	Temperature-mediated heteroduplex analysis for the detection of drug- resistant gene mutations in clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis by denaturing HPLC and SURVEYOR nuclease.	Microbes and Infection	8	128-135	2006
菅原 勇	rpoB遺伝子と16SrRNA解析に よる抗酸菌同定の試み	Kekkaku	81	551-558	2006

菅原 勇	2症例から細菌学的 同定されたMycobacterium heckeshornenseについて	Kekkaku	81	603-607	2006
服部俊夫	Efavirenz induced neurological symptoms in rare homozygote CYP2B6 *2/*2 (C64T).	International Journal of STD & AIDS, accepted			
服部俊夫	Competitive Study of Monoclonal Antibodies Against the HIV-1 Gp41 Core Structure.	Microbiology and Immunology	50	131-134	2006
服部俊夫	YMDD mutations and genotypes of HBV in Northern China.	J J Infectious Diseases	59	42-45	2006
服部俊夫	Method for efficient storing and transport of sputum specimens for molecular testing of tuberculosis.	The Int. J. Tb Lung Dis.	10	906-910	2006
高鳥毛敏雄	Loss of conserved 7-methy- lguanosine modification in 16SrRNA confers low- level streptomycin resistance.	Mol. Microbiol.	63(4)	1096-1106	2007
高鳥毛敏雄	ホームレス者の結核の実態とそ の対策に関わる研究ー結核検診 の3年間の実践からー	結核,	82(1)	19-25	2007
高鳥毛敏雄	世界と日本の現状.新しい診断と 治療のA B C 呼吸器6 結核・非 結核性抗酸菌症.	最新医学別冊		18-26	2006
高鳥毛敏雄	ドイツにおける一般対策の及び にくい人々に対する保健所活動.	公衆衛生	70(2)	106-109	2006
高鳥毛敏雄	多剤耐性結核の菌検出法の進歩	化学療法の領域		1705-1713	2006
高鳥毛敏雄	英国リーズスタディツアー報告 英国公衆衛生制度改革	複十字	308	19-19	2006
竹田 潔	TLR-dependent induction of IFN- γ mediates host defense against <i>Trypanosoma cruzi</i> .	J. Immunol.	177	7059-7066	2006
竹田 潔	Bone marrow retaining colitogenic CD4 ⁺ T cells may be a pathogenic reservoir for chronic colitis.	Gastroenter- ology			2006 in press
竹田 潔	Key function for the Ubc13 E2 ubiquitin-conjugating enzyme in immune receptor signaling.	Nat. Immunol.	7	962-970	2006
竹田 潔	Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c ⁺ lamina propria cells.	Nat. Immunol.	7	868-874	2006

竹田 潔	Non-cell-autonomous action of STAT3 in maintenance of neural precursor cells in the mouse neocortex.	Development	33	2553-2563	2006
竹田 潔	Persistent expression of PDX-1 in the pancreas causes acinar-to-ductal metaplasia through Stat3 activation.	Genes	20	1435-1440	2006
竹田 潔	Plexin-A1 and its interaction with DAP12 in immune responses and bone homeostasis.	Nat. Cell Biol.	8	615-622	2006
竹田 潔	Limited contribution of Toll-like receptor 2 and 4 to the host response to a fungal infectious pathogen, <i>Cryptococcus neoformans</i> .	FEMS Immunol. Med. Microbiol.	47	148-154	2006
竹田 潔	MyD88-dependent signaling for IL-15 production is important for the development of CD8 $\alpha\alpha$ and TCR $\gamma\delta$ intestinal intraepithelial T lymphocytes.	J. Immunol.	176	6180-6185	2006
竹田 潔	Role of hepatic STAT3 in brain insulin action on hepatic glucose production.	Cell Metab.	3	267-275	2006
竹田 潔	IL-18 is redundant in T-cell responses and in joint inflammation in antigen-induced arthritis.	Immunol. Cell Biol.	84	166-173	2006
竹田 潔	IL-27 suppresses CD28-mediated IL-2 production through Suppressor of Cytokine Signaling 3.	J. Immunol.	176	2773-2780	2006
竹田 潔	κ BNS inhibits induction of a subset of Toll-like receptor-dependent genes and limits inflammation.	Immunity	24	41-51	2006
竹田 潔	Toll-like receptors 2 and 4 are differentially involved in Fas-dependent apoptosis in Peyer's patch and liver at an early stage after bile duct ligation in mice.	Gut	5	105-113	2006

阿部千代治	Synthesis of new sugar derivatives from <i>Stachys sieboldi</i> Miq and antibacterial evaluation against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> , and <i>Staphylococcus aureus</i> .	Bioorganic & Medical Chemistry Letters.				in press
阿部千代治	結核菌薬剤感受性検査のための BACTEC MGIT 960 AST の評価: 外部精度管理菌株を用いた研究.	結核	81	57-62	2006	
阿部千代治	バクテック MGIT 960 結核菌薬剤感受性検査の判定齟齬に関する検討.	結核				印刷中
坂谷光則	Molecular Epidemiology of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> -Comparison between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains.	Kekkaku				in press
坂谷光則	Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB.	Vaccine				in press
坂谷光則	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models.	Vaccine				in press
坂谷光則	DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against <i>Mycobacterium tuberculosis</i> by T cell activation.	Vaccine.	24	1191-1204	2006	
坂谷光則	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models.	Adv Exp Med Biol		581-566	2006	

坂谷光則	Chemotherapy for pulmonary M.kansasii disease.	Kekkaku.	81	80-81	2006
坂谷光則	Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis.	Kekkaku.	81	41-43	2006
坂谷光則	多剤耐性結核菌の院内感染の現状と対策.	化学療法の領域	22	1691-1695	2006
坂谷光則	培養陰性、非結核性抗酸菌混在時における結核菌薬剤耐性遺伝子検査キットの有用性.	臨床検査	50(8)	934-939	2006
坂谷光則	リファンピシン耐性 Mycobacterium kansasii における rpoB 変異の解明.	結核	81(7)	475-479	2006
鈴木克洋	肺カンサン症の治療	結核	81	41-43	2006
鈴木克洋	リファンピシン耐性 Mycobacterium kansasii における rpoB 変異の解明	結核	81	475-479	2006
鈴木克洋	培養陰性、非結核性抗酸菌混在時における結核菌薬剤耐性遺伝子検査キットの有用性	臨床検査	50(8)	934-939	2006
鈴木克洋	Mycobacterium kansasii 株における分子疫学的解析	結核			印刷中
鈴木克洋	診療の秘訣「ツベルクリン反応の解釈」	Modern Physician	26	424	2006
鈴木克洋	肺結核を見落とさないために	呼吸と循環	54	63-69	2006
鈴木克洋	肺非結核性抗酸菌症は増加している：臨床からみた病原性と宿主要因の考察	最新医学	61	258-265	2006
鈴木克洋	抗菌薬をつかいこなそう「結核」	メディチーナ	43(4)	664-665	2006
鈴木克洋	多剤耐性結核菌の院内感染の現状と対策.	化学療法の領域	22(11)	1691-1695	2006
鈴木克洋	非結核性抗酸菌症	Infectious Diseases Report 2006	37		2006
鈴木克洋	結核患者の新しい退院基準について.	M.P.	23(11)	1992-1993	2006
鈴木克洋	「結核・非結核性抗酸菌症」非結核性抗酸菌症、わが国における最近の動向、病態：（露口泉夫編）	最新医学社			2006

松本 真	Screening for Novel Antituberculosis Agents that are Effective Against Multidrug Resistant Tuberculosis. Current Topics in Medicinal Chemistry.				2007 in press
松本 真	OPC-67683, A Promising Drug Candidate to Combat Unmet Needs in TB Chemotherapy in vitro and in Mice.	PLoS Medicine			2006 in press
松本 真	Selective delivery of rifampicin incorporated into poly(DL-lactic-co-glycolic) acid microspheres after phagocytotic uptake by alveolar macrophages, and the killing effect against intracellular Mycobacterium bovis Calmette-Guérin.	Microbes and Infection.	8	2484-2491	2006
松本 真	Synthesis and Antituberculosis Activity of a Novel Series of Optically Active 6-Nitro-2,3-dihydroimidazo[2,1-b]oxazoles	Journal of Medicinal Chemistry			2006
松本 真	新たな抗結核薬開発の必要性和世界の現状	化学療法の領域	22(11)	1715-1722	2006
中島俊洋	Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB.	Vaccine.			2007
小出幸夫	Immunization with gene encoding granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inserted with a single helper T-cell epitope of an intracellular bacterium induces a specific T-cell subset and protective immunity.	Vaccine	24	4548-4553	2006

小出幸夫	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	24	2110-2119	2006
小出幸夫	Treatment with anti- TNF- α antibody infliximab reduces serum IL-15 levels in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol			in press
吉田栄人	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models.	Vaccine			2007 in press
吉田栄人	Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB.	Vaccine			2007 in press
吉田栄人	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models.	Adv Exp Med Biol	581	561-566	2006
吉田栄人	Robust salivary gland-specific transgene expression in Anopheles stephensi mosquito.	Insect Mol Biol	15	403-410	2006
吉田栄人	DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shockprotein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation.	Vaccine	24	1191-1204	2006
吉田栄人	遺伝子操作によるマラリアを媒介しないハマダラカの創出—新規マラリアコントロールへの挑戦—	日本衛生動物学会誌 (総説)	57	249-254	2006

吉田栄人	遺伝子操作蚊を用いた蚊-マラリア原虫の寄生適応性解明 -マラリアコントロールに向けての新規戦略-	蚕糸・昆虫バイオテック(総説)	75	161-166	2006
大原直也	TNF-alpha, lipopolysaccharide, and peptidoglycan induce cell fusion independently of RANKL at the latest step of differentiation of RAW264.7 cells into osteoclast-like cells.	Journal of Cellular Biochemistry			In press
大原直也	Analysis of amphotericin B-induced cell signaling with chemical inhibitors of signaling molecules,	Microbiology and Immunology	50	337-348	2006
大原直也	The hemoglobin receptor protein of Porphyromonas gingivalis inhibits receptor activator NF- κ B ligand-induced osteoclastogenesis from bone marrow macrophages	Infection and Immunity	74	2544-2551	2006
大原直也	Mutant Escherichia coli enterotoxin as a mucosal adjuvant causes specific CD4+ and CD8+ T cells to produce IFN γ and TNF α in response to nasal killed-bacillus Calmette-Guerin vaccine in mice.	Vaccine			2006
大原直也	A phospholipase C inhibitor suppresses amphotericin B-induced production of proinflammatory cytokines.	Microbiol. Immunol			2006
大原直也	Hemoglobin receptor protein (HbR) of Porphyromonas gingivalis inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis from bone marrow macrophages.	Infect. Immun			2006
大原直也	Superoxide dismutase-encoding gene of the obligate anaerobe Porphyromonas gingivalis is regulated by the redox-sensing transcription activator OxyR.	Microbiology			2006

大原直也	Dissecting the role of Rho-mediated signaling in contractile ring formation.	Mol. Biol. Cell	17	43-55	2006
倉島篤行	高齢者の抗酸菌感染症	日本臨床	65	490-494	2007
倉島篤行	非侵襲性肺アスペルギルス症治療の新たな展開.	結核	82	143-147	2007
倉島篤行	肝硬変に合併した結核症例の検討	結核	81(7)	457-465	2006
倉島篤行	肺結核とアスペルギルス症. 最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC 41、呼吸器 6 結核・非結核性抗酸菌症.	最新医学社		227-238	2006
倉島篤行	非結核性抗酸菌症	Modern Physician	26(3)	385-388	2006
矢野郁也	BCG vaccine elicits both T-cell mediated and humoral immune responses directed against mycobacterial lipid components.	Vaccine.	24(29-30)	5700-5707	2006
矢野郁也	Interferon-gamma independent formation of pulmonary granuloma in mice by injections with trehalose dimycolate (cord factor), lipoarabinomannan and phosphatidylinositol mannosides isolated from Mycobacterium tuberculosis.	Clinical and Experimental Immunology.	144(1)	134-141	2006
矢野郁也	Mycobacterial sulfolipid shows a virulence by inhibiting cord factor induced granuloma formation and TNF-alpha release.	Microbial Pathogenesis.	40(6)	245-253	2006
矢野郁也	Macrophage scavenger receptor down-regulates mycobacterial cord factor-induced proinflammatory cytokine production by alveolar and hepatic macrophages.	Microbial Pathogenesis.	40(4)	171-176	2006
矢野郁也	Identification of two subpopulations of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Tokyo172substrain with different RD16 regions.	Vaccine.	24(23)	4969-4974	2006

矢野郁也	Identification and characterization of the genes involved in glycosylation pathways of mycobacterial glycopeptidolipid biosynthesis.	Journal of Bacteriology.	188(1)	86-95	2006
矢野郁也	Involvement of mannose receptor in glycopeptidolipid-mediated inhibition of phagosome-lysosome fusion.	Microbiology and Immunology.	50(3)	243-251	2006
赤川清子	Functional Heterogeneity of Colony-Stimulating Factor-Induced Human Monocyte-Derived Macrophages.	Respirology	11	S32-S36	2006