

1. 吉田栄人「遺伝子操作蚊によるマラリアコントロールへの挑戦」メディカルレビューン
2005年12月8日
2. 吉田栄人「マラリア防ぐ蚊、遺伝子操作で開発」日経新聞 2005年10月14日
3. 吉田栄人「21世紀の気鋭」日経新聞 2006年12月21日
4. 吉田栄人「蚊の遺伝子改変、マラリア防ぐ」日経新聞 2006年11月27日
5. 岡田全司、吉田栄人「BCGより1千倍効く結核新ワクチン 学会で発表」朝日新聞電子版
2006年5月31日
6. 岡田全司、吉田栄人「BCGを超える結核ワクチン開発、高齢者に期待」朝日新聞電子版 2006年5月30日
7. 岡田全司、吉田栄人「新しい結核DNAワクチンマウスでBCGより100倍の“切れ味”」メディカルレビューン 2006年4月20日
8. Yoshida S “Glowing mosquito helps conquer malaria” The Nikkei Weekly海外版 2006.2.20.
9. 吉田栄人「リーシュマニア症 抗原持つ蚊作製」日経産業新聞 2006年3月9日
10. 吉田栄人「体内で抗原作る蚊、刺されるだけで免疫」日経産業新聞 2006年2月28日
11. 吉田栄人「みらい技術がやってきた！ 光るハマダラカ」日経産業新聞 2006年1月13日
12. 吉田栄人「トランスジェニック蚊を駆使して人類の敵マラリア撲滅に挑む」Techno Innovation (社団法人 農林水産先端技術産業振興センター) 66:52-3, 2007.
13. Yoshida S “Sea Cucumber Protein Used To Inhibit Development Of Malaria Parasites” Science Daily (UK) 2007.12.7.
14. 吉田栄人「抗血栓薬 蚊の唾液から」日経新聞 2008年1月28日

〔Ⅳ〕 組み換えBCGワクチン改良・開発の研究

研究協力者 大原直也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教授

研究要旨

現行のBCGワクチンは乳幼児に対して有効であるが、成人に対してはその効果が疑問視されている。そのため、現行のBCGに代わる著効なワクチンの開発が望まれている。組み換えBCGは現行のBCGが持つ、長期・大人数の使用実績、安全性、安価といった利点を受け継ぎ、しかも効果を高めたワクチンとなりうる可能性が十分にある。その基礎研究は結核対策に直接的につながるものである。結核菌の感染防御免疫で主要な役割を演じているヒトIL-12を産生するリコンビナントBCGワクチン (rBCG/hIL-12) を作製した。rBCG/hIL-12はIL-12を可溶性の蛋白質として産生していた。抗酸菌で産生させた組み換え体ヒトIL-12は活性を有することが示唆された。rBCG/hIL-12は発育速度が遅く、IL-12遺伝子を乗せたプラスミドの脱落が起こりやすいという特徴を有していた。これと並行し、rBCGを実用化のためのBCG宿主-ベクター系構築のための研究を行った。

A. 研究目的

本研究では現行のBCGワクチンの利点を生かすべく組み換えBCGワクチンの開発を目指す。具体的には結核菌の感染防御免疫で主要な役割を演じているサイトカイン、特にIL-12を産生する組み換えBCGワクチンを作製する。また本研究では実用性の高いBCG宿主-ベクター系の作製を同時に行なう。

B. 研究方法

ヒトゲノムとBCGをはじめとする抗酸菌ではGC含量が大きく異なる。そのためBCGにとって転写・翻訳が行ない易くなるように塩基を置換し、抗酸菌ゲノムのGC比 (65.61%) に近づけた抗酸菌型のコドンを持つヒトIL-12 cDNAを人工合成する。この合成IL-12遺伝子を抗酸菌プロモーター直下に置き、大腸菌-抗酸菌シャトルベクターに挿入する。このプラスミドでBCGを形質転換することにより、IL-12を産生するリコンビナントBCGワクチン (rBCG/hIL-12) を作製する。

BCGのチミジン合成に関与する酵素thymidylate synthase (TS) の遺伝子thyAおよびthyXの遺伝子をそれぞれの遺伝子上流および下流の領域を含めてクローニングする。これらのDNA断片からthyAおよびthyXの読み枠 (ORF) を除き、隣接してカナマイシン耐性遺伝子 (aphII) およびスクロース感受性遺伝子

(sacB) を挿入した自殺プラスミドを作製する。このプラスミドをBCGに導入し、カナマイシン耐性を指標として、相同組み換えによりゲノム上のthyAあるいはthyX隣接領域にプラスミドDNA (thyA あるいはthyX、sacB、aphII) が挿入された株を得る。得られた株をスクロース含有、カナマイシン不含有培地で継代することにより、再度相同組み換えを起こし、変異型thyAあるいはthyXのみを有する株、すなわちthyA欠損株およびthyX欠損株を得る。次にクローニングしたthyA領域のthyA ORFに隣接した位置にカナマイシン耐性遺伝

子 (aphII) に置換し、さらにthyA ORFとカナマイシン耐性遺伝子 (aphII) を挟む形でその前後に大腸菌λファージ組み換え酵素Creの認識配列であるlox配列を挿入したプラスミドを構築する。このプラスミドからthyA領域全体を切り出し、BCG thyX欠損株に導入する。カナマイシン耐性を指標として、ゲノム上のthyA領域が導入したDNAに置換された株を選択する。次にアセトアミドで誘導されるスメグマ菌アセトアミダーゼ転写調節領域にCre遺伝子ORFをつなぎ、このcre発現カセットを抗酸菌-大腸菌シャトルベクターに挿入する。lox配列挿入株に導入をこのプラスミドで形質転換後、培地へのアセトアミド添加によりCre組み換え酵素を発現させ、lox配列に挟まれたthyA領域をゲノムから取り除く。その後継代することによりCre発現用プラスミドを脱落させ、薬剤耐性遺伝子を含有しないチミン要求性株を作製する。

チミン合成遺伝子を乗せたプラスミドは大腸菌および抗酸菌で機能するプロモーターにthyAおよびthyXを結合させた発現カセット、大腸菌での複製起点および抗酸菌での複製起点より構成されるプラスミドを作製する。このプラスミドは大腸菌チミン要求株を用いることにより、薬剤耐性マーカーを含めずに構築する。

C. 研究結果

ヒトcDNAを用いたrBCG/hIL-12が産生したIL-12は活性を有することが示唆された。しかし、rBCG/hIL-12は発育速度が遅く、IL-12遺伝子を乗せたプラスミドの脱落が起こりやすいという欠点を有した。抗酸菌型のコドンを持つ合成IL-12遺伝子を組み入れたIL-12産生rBCG (改良IL-12 rBCG) は平板培地上ではその発育速度は親株に比し、顕著な差は認められなかった。改良IL-12 rBCGは従来型のヒトIL-12 rBCG 同様、IL-12を可溶性タンパク質として産生した。

研究方法に述べた方法によりthyA欠損株および

thyX欠損株を得た。それぞれの株についてその性状を調べたところ、完全合成培地であり、チミンおよびチミジンを含まないSauton培地上においても発育したことから、両遺伝子それぞれの単独欠損株においては栄養要求性において野生株と同じであることが示された。なお、7H10寒天培地、Sauton培地上における発育速度についても野生株との間で顕著な差は認められなかった。また、集落の性状も差異が認められなかった。以上のことからチミン要求株を作製するためには、thyA欠損株とthyX欠損株の二重欠損株を作製する必要があることが示唆された。そのため、thyX欠損株をもとにthyA欠損株の作製を試みた。まずthyAあるいはthyXの単独欠損株を作製したと同様の方法で二重欠損株の作製を試み400個以上のクローンをスクリーニングしたが、目的の株を得ることはできなかった。次に、厳密に部位特異的組換えを起こすことが可能な大腸菌λファージのCre-loxシステムを応用した。研究方法に述べた方法で、ゲノム上にlox配列を挿入後、Cre発現プラスミドの導入を行なった。アセトアミドの添加によりCre組み換え酵素の発現が確認された。

thyXを選択マーカーとしたベクターは抗酸菌での複製起点としてpAL5000の最小領域、大腸菌での複製起点としてpBlueScriptIIの最小領域を用いて作製し、大腸菌チミン要求株でこのプラスミド保持の選択が確認された。

D. 考察

コドンを選択化することにより遺伝子の発現が改良される事例はこれまでも報告があるが、今回もコドンの選択化により、良好にIL-12を産生することが可能となった。rBCGは一度作製しさえすれば、ワクチンの製造過程は現行のBCGワクチンと同じと考えられる。そのため、新規rBCGワクチン候補の効果が高ければ、それによる効果上昇分の結核対策費用の削減が期待できる。今後小動物を用いてワクチンとしての効果を試験する予定である。その際、単独あるいは他のワクチン候補との併用を試みる必要がある。

E. 結論

IL-12産生rBCGの作製をおこなった。コドンの最適化は遺伝子の発現効率のみならず、菌の安定性にも寄与することが示された。またチミン要求性を指標としたBCG宿主-ベクター系構築のための研究を行った。BCGではTSとしてthyAおよびthyXの両者を持つ。遺伝子欠損株による栄養要求株作製には両遺伝子欠損二重欠損株の作製が必要であったが、そのための組み換え法としては部位特異的高効率の組み換えシステムが必要であった。なお、大腸菌栄養要求株を用いたモデル実験でチミン要求性を指標とした宿主-ベクター系が成立することが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kikuchi Y, Ohara N, Sato K, Yoshimura M, Yukitake H, Sakai E, Shoji M, Naito M, Nakayama K. The novel stationary-phase-upregulated protein of *Porphyromonas gingivalis* influences the production of superoxide dismutase, thiol peroxidase and thioredoxin. *Microbiology* 151:841-853, 2005
2. Sato K, Sakai E, Veith PD, Shoji M, Kikuchi Y, Yukitake H, Ohara N, Naito M, Okamoto K, Reynolds EC, Nakayama K. Identification of a new membrane-associated protein which influences transport/maturation of gingipains and adhesins of *Porphyromonas gingivalis*. *J Biol Chem* 280:8668-8677, 2005
3. Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, Ohara N, Kaneda Y, Kuwayama S, Muraki Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Takai H, Okada C, Fukunaga Y, Sakaguchi Y, Furukawa I, Yamada K, Inoue Y, Takemoto Y, Naito M, Yamada T, Matsumoto M, McMurray DN, Cruz EC, Tan EV, Abalos RM, Burgos JA, Gelber R, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M, Okada M. Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine* 23:2132-2135, 2005
4. Naito M, Sakai E, Shi Y, Ideguchi H, Shoji M, Ohara N, Yamamoto K, Nakayama K. *Porphyromonas gingivalis*-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase. *Mol Microbiol* 59:152-167, 2006
5. Kamijo K, Ohara N, Abe M, Uchiyama A, Hosoya H, Lee J-S, Miki T. Dissecting the role of Rho-mediated signaling in contractile ring formation. *Mol Biol Cell* 17:43-55, 2006
6. Ohara N, Kikuchi Y, Shoji M, Naito M, Nakayama K. Superoxide dismutase-encoding gene of the obligate anaerobe *Porphyromonas gingivalis* is regulated by the redox-sensing transcription activator OxyR. *Microbiology* 152:955-966, 2006
7. Takahashi H, Sasaki K, Takahashi M, Shigenori N, Honda S, Arimitsu H, Ochi S, Ohara N, Tsuji T. Mutant *Escherichia coli* enterotoxin as a

- mucosal adjuvant causes specific CD4+ and CD8+ T cells to produce IFN-gamma and TNF-alpha in response to nasal killed-bacillus Calmette-Guerin vaccine in mice. *Vaccine* 24:3591-3598, 2006
8. Matsuo K, Hotokezaka H, Ohara N, Fujimura Y, Yoshimura A, Okada Y, Hara Y, Yoshida N, Nakayama K. Analysis of amphotericin B-induced cell signaling with chemical inhibitors of signaling molecules. *Microbiol Immunol* 50:337-348, 2006
 9. Fujimura Y, Hotokezaka H, Ohara N, Naito M, Sakai E, Yoshimura Y, Narita Y, Kitaura H, Yoshida N, Nakayama K. The hemoglobin receptor protein of *Porphyromonas gingivalis* inhibits receptor activator NF-kB ligand-induced osteoclastogenesis from bone marrow macrophages. *Infect Immun* 74:2544-2551, 2006
 10. Ohara N :A phospholipase C inhibitor suppresses amphotericin B-induced production of proinflammatory cytokines. *Microbiol. Immunol.* 2006.
 11. Ohara N :Hemoglobin receptor protein (HbR) of *Porphyromonas gingivalis* inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis from bone marrow macrophages. *Infect. Immun.*
 12. Hotokezaka H, Sakai E, Ohara N, Hotokezaka Y, Gonzales C, Matsuo K, Fujimura Y, Yoshida N, Nakayama K: 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, *J Cell Biochem* 101: 122-134, 2007
 13. Fukusaki T, Ohara N, Hara Y, Yoshimura A, Yoshiura K: Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphism and moderate/severe periodontitis in the Japanese population, *J Periodont Res* 42: 541-545, 2007
 14. Tang C, Yamada H, Shibata K, Maeda N, Yoshida S, Wajjwalku W, Ohara N, Yamada T, Kinoshita T, Yoshikai Y: Efficacy of Recombinant BCG Vaccine Secreting IL-15/Ag85B fusion protein on Protection against *Mycobacterium tuberculosis*, *J Infect Dis*, in press.
 15. 大原直也. BCGを用いた抗酸菌の抗原性および病原性に関する研究. *日本細菌学雑誌* 60: 349-356, 2005.
 16. 岡部真裕子、大原直也、小林和夫. 結核, 保健の科学 49:691-697,2007
2. 学会発表
 1. Kamijo K, Ohara N, Abe M, Uchimura T, Hosoya H, Lee J, Miki T. (2005) Dissecting the Role of Rho-mediated Signaling in Contractile Ring Formation. 45th Annual Meeting, The American Society for Cell Biology (San Francisco, U.S.A.)
 2. Yoshimura M, Ohara N, Shoji M, Nakayama K. (2005) Effect of *Porphyromonas gingivalis* infection on monocyte-to-macrophage differentiation. The 5th Awaji International Forum on Infection and Immunity: (Awaji island), Abstract p79.
 3. Ohara N, Yoshimura M, Saito K, Hotokezaka H, Nakayama K. (2005) Bacterial infection inhibits osteoclastogenesis in vitro. 11th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology Division, Joint Meeting of the 3 Divisions of the International Union of Microbiological Societies 2005 (San Francisco, U.S.A.), Abstracts p6.
 4. Ohara N, Ohara N, Yoshimura M, Ganno T, Yamada S, Nakayama K, Hayashi Y. (2005) Effects of water-soluble chitosan on invasion of *Porphyromonas gingivalis*. 11th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology Division, Joint Meeting of the 3 Divisions of the International Union of Microbiological Societies 2005 (San Francisco, U.S.A.), Abstracts p6.
 5. Okada M, Tanaka T, Yoshida S, Kita Y, Kanamaru N, Hashimoto S, Kaneda Y, Nakajima T, Ohara N, Takai H, Fukunaga Y, Inoue Y, Matsumoto M, Gelber R, Tan VE, Dela Cruz EC, Abalos RM, Young LJ, Burgos JA, McMurray, Skeiky Y, Reed S, Sakatani M. (2005) Novel vaccination (HVJ-liposome/HSP65 DNA + IL-12 DNA and recombinant 72f BCG) against tuberculosis using cynomolgus monkey. Fortieth Joint Research Conference on Leprosy and Tuberculosis: The United

State-Japan Cooperative Medical Science Program. (Seattle) Program & Abstracts p.46-50.

6. Ohyama H, Ogata K, Takeuchi K, Uemura Y, Oyama M, Ohara N, Namisato M, Kogoe N, Yamada N, Terada N, Matsushita S. (2005) Polymorphism of the 5' flanking region of the IL-12 receptor b2 gene partially determines the clinical types of leprosy through impaired transcriptional activity. Fortieth Joint Research Conference on Leprosy and Tuberculosis: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program. (Seattle) Program & Abstracts p.100-104.
7. Ohara N, Yoshimura M, Shoji M, Nakayama K. (2005) Effect of BCG infection on in vitro osteoclastogenesis. Fortieth Joint Research Conference on Leprosy and Tuberculosis: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program. (Seattle) Program & Abstracts p.230.
8. 岡田全司、田中高生、吉田栄人、井上義一、武本優次、大原直也、内藤真理子、山田毅、金田安史、坂谷光則：ヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用いた結核に対する新しいワクチン開発と結核免疫誘導（2）、第35回日本免疫学会総会・学術集会、横浜、12月 {第35回日本免疫学会総会・学術集会記録35、174、2005}
9. 大原直也：組み換えBCGワクチンの作製とその応用。シンポジウム「ホストパラサイトインターフェイス研究—基礎から応用へ—」。第47回歯科基礎医学会学術大会、仙台、 {Journal of Oral Biosciences, 47 Suppl, 73, 2005}
10. 大原直也、吉村満美子、庄子幹郎、中山浩次：P. gingivalisおよびBCG感染の破骨細胞分化への影響、第47回歯科基礎医学会学術大会、仙台、9月 {Journal of Oral Biosciences, 47 Suppl, 142, 2005}
11. 吉村満美子、大原直也、庄子幹郎、中山浩次：Porphyromonas gingivalis感染による単球/マクロファージの分化の成熟への影響、第47回歯科基礎医学会学術大会、仙台、9月 {Journal of Oral Biosciences, 47 Suppl, 143, 2005}
12. 中山浩次、藤村裕治、吉村満美子、大原直也、吉村満美子、佛坂齊社、吉田教明：Porphyromonas gingivalis感染による末梢血単球の分化への影響、第47回歯科基礎医学会学術大会、仙台、9月 {Journal of Oral Biosciences, 47 Suppl, 167, 2005}
13. 内藤真理子、庄子幹郎、大原直也、中山浩次：Porphyromonas gingivalisの血小板凝集活性における血清成分、抗体の役割、第78回日本細菌学会総会、東京、4月 {日本細菌学雑誌, 60, 80, 2005}
14. 菊池有一郎、大原直也、佐藤啓子、吉村満美子、雪竹英治、坂井詠子、庄子幹郎、内藤真理子、中山浩次：Porphyromonas gingivalisの新規低分子蛋白 (UstA) と酸化ストレス応答蛋白との関係について、第78回日本細菌学会総会、東京、4月 {日本細菌学雑誌, 60, 137, 2005}
15. 大原直也、吉村満美子、齋藤幹、佛坂齊社、中山浩次：骨芽細胞と骨髄細胞の共存培養系におけるBCGおよびP. gingivalis感染の効果、第78回日本細菌学会総会、東京、4月 {日本細菌学雑誌, 60, 160, 2005}
16. 大原直也、吉村満美子、中山浩次：Porphyromonas gingivalisのヒト単球/マクロファージの分化への影響、第78回日本細菌学会総会、東京、4月 {日本細菌学雑誌, 60, 161, 2005}
17. Kamijo K, Ohara N, Abe M, Uchimura T, Hosoya H, Lee J, N Usuda, Miki T: Positioning of the cleavage plane by Rho signaling. The Cell Cycle, Cold Spring Harbor Laboratory Meeting, Cold Spring Harbor, NY, U.S.A. 2006 {Abstracts, 2006}
18. Kamijo K, Ohara N, Abe M, Uchimura T, Hosoya H, Lee J, N Usuda, Miki T: Accumulation of Rho at the equatorial cell cortex for contractile ring formation. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto, Japan 2006 {CD-ROM, 2006}
19. Ohyama H, Kogoe N, Takeuchi K, Nishimura F, Uemura Y, Matsushita S, Ohara N, Okano S, Abiko Y, Yamanegi K, Yamada N, Nakasho K, Terada N: The effect of 5' flanking region gene polymorphism of IL12RB2 on NK cell activity. Forty-first Joint Research Conference on Leprosy and Tuberculosis: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program, Kagoshima, Japan 2006 {Abstracts, 41-45, 2006}
20. Ohara N, Yoshimura M, Shoji M, Kondo Y, Nakayama K: Diverse effects of BCG infection on various stages of RANKL-induced

- osteoclast differentiation. Forty-first Joint Research Conference on Leprosy and Tuberculosis: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program, Kagoshima, Japan 2006 {Abstracts, 156-158, 2006}
21. 藤村裕治, 大原直也, 吉村満美子, 佛坂齊社, 内藤真理子, 中山浩次: Porphyromonas gingivalisのhomoglobin結合タンパクによる破骨細胞形成抑制作用について、第79回日本細菌学会総会, 金沢, 3月{日本細菌学雑誌, 61, p123, 2006}
 22. 大原直也, 吉村満美子, 庄子幹郎, 近藤好夫, 中山浩次: 細菌感染症による破骨細胞形成の制御におけるMyD88の役割、第79回日本細菌学会総会, 3月{日本細菌学雑誌, 61, p149, 2006}
 23. 内藤真理子, 庄子幹郎, 大原直也, 中山浩次: Porphyromonas gingivalisの血小板凝集活性に必須なIgGの特異性の解析、第79回日本細菌学会総会, 3月{日本細菌学雑誌, 61, p154, 2006}
 24. 大原直也, 藤村裕治, 吉村満美子, 庄子幹郎, 佛坂齊社, 坂井詠子, 近藤好夫, 内藤真理子, 中山浩次: 細菌および菌体成分による破骨細胞形成抑制作用、第59回日本細菌学会九州支部総会, 第43回日本ウイルス学会九州支部総会, 9月{プログラムおよび抄録, p37, 2006}
 25. 大原直也, 吉村満美子, 庄子幹郎, 近藤好夫, 中山浩次: 細菌感染によってもたらされる破骨細胞前駆細胞の分化の方向性、第48回歯科基礎医学学会学術大会ならびに総会, 9月{Journal of Oral Biosciences, 48, Suppl., p167, 2006}
 26. 菊池有一郎, 大原直也, 上田青海, 平井要, 柴田幸永, 中山浩次, 藤村節夫: Porphyromonas gingivalisの新規低分子蛋白(UstA)と環境ストレスとの関係、第48回歯科基礎医学学会学術大会ならびに総会, 9月{Journal of Oral Biosciences, 48, Suppl., p202, 2006}
 27. Kondo Y, Yoshimura M, Ohara N, Shoji M, Yukitake H, Naito M, Fujiwara T, Koji Nakayama K: One of the bacterial tetratricopeptide repeat-containing proteins is involved in virulence of the periodontal pathogen Porphyromonas gingivalis. The 2nd International Symposium for Interface Oral Health Science, Feb 2007. Sendai, Japan.
 28. Ohara N, Yoshimura M, Okabe M, Nakayama K, Kobayashi K: Construction and characterization of the thymidylate synthase mutants derived from BCG. China-Japan-US Tuberculosis Seminar and Forty-second Tuberculosis and Leprosy Research Conference: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program. Sep 2007. Zhengzhou, China.
 29. Tang C, Yamada H, Shibata K, Maeda N, Yoshida S, Wajjwalku W, Ohara N, Yamada T, Yoshikai Y: Efficacy of recombinant BCG vaccine secreting IL-15/Ag85B fusion protein on protection against Mycobacterium tuberculosis. China-Japan-US Tuberculosis Seminar and Forty-second Tuberculosis and Leprosy Research Conference: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program. Sep 2007. Zhengzhou, China.
 30. Ohara N: Recombinant BCG vaccines: current status. 2nd Nagasaki Symposium on Tropical and Emerging Infectious Diseases. Nov 2007. Nagasaki, Japan.
 31. 内藤真理子, 平川英樹, 山下敦士, 大原直也, 庄子幹郎, 中山恵介, 吉村文信, 久原哲, 服部正平, 林哲也, 中山浩次: Porphyromonas gingivalis ATCC33277株の全ゲノム塩基配列決定、第1回日本ゲノム微生物学会, 2007年3月
 32. 大原直也: 細菌による破骨細胞分化の制御. ワークショップ骨と感染症研究の新展開、第80回日本細菌学会総会, 2007年3月
 33. 内藤真理子, 大原直也, 庄子幹郎, 中山恵介, 吉村文信, 林哲也, 中山浩次: Porphyromonas gingivalis ATCC33277株の全ゲノム塩基配列決定、第80回日本細菌学会総会, 2007年3月
 34. 近藤好夫, 吉村満美子, 大原直也, 庄子幹郎, 雪竹英治, 内藤真理子, 藤原卓, 中山浩次: Porphyromonas gingivalisのTPRドメイン蛋白質欠損株の解析、第80回日本細菌学会総会, 2007年3月
 35. 北里海雄, 布施隆行, 大原直也, 渡辺健, 小林信之: MIP-T3と微小管との結合機構の解析、平成19年度日本生化学会九州支部例会, 2007年5月
 36. 菊池有一郎, 大原直也, 上田青海, 平井要, 柴田幸永, 中山浩次, 藤村節夫: Porphyromonas gingivalis ECFシグマ因子群の遺伝子挿入変異株の作製、第49回歯科基礎医学学会学術大会ならびに総会, 2007年8月
 37. 内藤真理子, 大原直也, 庄子幹郎, 吉村文信, 中

山浩次：Porphyromonas gingivalis ATCC33277
株の全ゲノム塩基配列決定、第49回歯科基礎医学
会学術大会ならびに総会, 2007年8月

38. Yoshimura A, Yamaguchi R, Kaneko T, Ohara
N：日本人におけるTLR4 遺伝子多型と中等度お
よび重度歯周炎との関連/Association between a
TLR4 gene polymorphism and
moderate/severe periodontitis in the Japanese
population. 第36回日本免疫学会総会・学術集会,
2007年11月

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

〔V〕 有用な結核対策（BCG及び結核感染特異的診断に関する費用対効果分析等）に関する研究

研究協力者 露口一成 近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター 感染症診断・治療研究室長

研究要旨

近年新たに開発された結核感染診断法であるクオンティフェロンTB-2G（以下QFT）につき、医療従事者および患者に対して施行しその有用性を検討した。医療従事者における検討では、ツベルクリン反応と比較してよりQFTが真の結核感染を反映していると考えられた。患者における検討では、QFTの陽性率は6割台であった。

A. 研究目的

クオンティフェロンTB-2G(以下QFT)は、近年新たに開発された結核感染の診断法であり、従来のツベルクリン反応（以下ツ反）に比べてBCGによる偽陽性がなく特異性に優れるという特徴がある。しかし、結核感染のgold standardが存在しない以上、その評価は相対的なものとならざるを得ない。今回、当近畿中央胸部疾患センターにおいて医療従事者および患者を対象としてQFTを行い、その背景因子との相関を検討することによりQFTの有用性を評価した。

B. 研究方法

当院において職員を対象としてツ反とQFT検査を同時に施行し、職員の年齢、職種等との関連を検討した。また、当院において患者を対象としてQFTを行い、その臨床的有用性につき検討した。

（倫理面への配慮）

被験者のデータを取り扱うにあたっては匿名化を行った。

C. 研究結果

当院の職員を対象とした検討では、年齢層が高くなるほどQFT陽性率は高くなったが、ツ反ではそのような傾向はみられなかった。また、QFTは結核病棟勤務年数が長いほど、また結核接触機会の多い職種（医師・看護師など）ほど陽性率が高い傾向がみられたが、ツ反では明らかでなかった。さらに本年度には二度目のQFT検査を行って陽性率の推移を検討する予定としている。

患者を対象とした検討では、排菌陽性結核におけるQFT陽性率は67.4%、排菌陰性結核では60.6%、陈旧性肺結核では26.1%、肺*M. avium* complex症では7.1%、肺*M. kansasii*症では17.4%、肺腫瘍では24.2%、間質性肺炎・サルコイドーシスでは0%であった。

D. 考察

当院職員における検討では、より結核感染率が高いと予想される群において概ねQFT陽性率が高いのに対しツ反はそのような傾向がみられず、ツ反よりQFTのほうが真の結核感染を反映していると考えられた。この点については二度目のQFT検査結果によりさらに詳細な検討が必要である。また患者における検討では、排菌陽性結核における感度は6割台であった。また、肺腫瘍など非結核性疾患でも陽性例が少なからず存在することには注意が必要と考えられた。

E. 結論

QFT検査は、潜在性結核感染、結核症いずれにおいても結核感染を判定する上でツ反より有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、坂谷光則：結核菌の分子疫学的解明 -多剤耐性結核菌と全剤感受性結核菌との比較- 結核. 2007; 82(6): 531-538
2. 新井徹、井上義一、安藤性實、井上幸治、露口一成、鈴木克洋、林清二、北市正則、審良正則、坂谷光則：胸部CTにて多発性リング状陰影（“reversed halo sign”）を呈した特発性器質化肺炎の1例 日本呼吸器学会雑誌. 2007; 45(8): 621-6
3. 露口一成、鈴木克洋：肺*M. avium* complex (MAC) 症の診断と最近の動向. 日本胸部臨床. 66(7): 541-548, 2007
4. 露口一成、坂谷光則：非結核性抗酸菌（非定型抗酸菌）感染症. Circles. 2(8): 12-14, 2007
5. 露口一成：そのほかの結核の治療. 診断と治療. 95(11): 1981-5, 2007
6. 露口一成：Mycobacterium kansasii株における分子疫学的解明 結核 82:103-110, 2007

2. 学会発表

1. 飯沼由嗣、露口一成、猪狩英俊、鈴木公典：アンケート調査結果からみた結核院内感染暴露のリスクアセスメント. 結核 82(4) p385. 第82回日本結核病学会総会、大阪、2007年6月5日
 2. 露口一成、吉田志緒美、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則：当院における多剤耐性結核の分子疫学的検討. 結核 82(4) p375. 第82回日本結核病学会総会、大阪、2007年6月6日
 3. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、富田元久、坂谷光則、末竹寿紀：ピラジナミド耐性遺伝子検出キットの有用性の検討. 結核 82(4) p416. 第82回日本結核病学会総会、大阪、2007年6月5日
 4. 露口一成、吉田志緒美、鈴木克洋、岡田全司、坂谷光則：血液透析を必要とする腎不全に合併した結核患者の臨床的検討. 結核 82(4) p442. 第82回日本結核病学会総会、大阪、2007年6月6日
 5. 吉田志緒美、鈴木克洋、露口一成、岡田全司、富田元久、坂谷光則：Line Probe Assayを用いた抗酸菌同定キットの有用性の検討. 第99回日本結核病学会近畿地方会、大阪、2007年6月30日
 6. 露口一成、吉田志緒美、源誠二郎、鈴木克洋、岡田全司、洪泰浩、林清二、坂谷光則：INHの予防内服によりINH耐性が誘導されたと考えられた結核の1症例. 第99回日本結核病学会近畿地方会、大阪、2007年6月30日
 7. 新井徹、井上義一、大塚淳司、高藤淳、源誠二郎、露口一成、鈴木克洋、林清二、坂谷光則、審良正則、北市正則：Hermansky-Pudlak症候群の1例. 第69回日本呼吸器学会近畿地方会、大阪、2007年6月30日
 8. 香川智子、西山明秀、露口一成、鈴木克洋、林清二、坂谷光則、富田元久、北市正則. 喀痰塗沫陽性、Tb-PCR偽陰性となった肺結核の一症例. 第100回日本結核病学会近畿地方会、京都、2007年12月8日
- G. 知的所有権の取得状況
なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト(参考)

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
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	
原 寿郎	免疫疾患		小児・新生児学テキスト 改訂第5版			2005	

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
坂谷 光則	Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis- Comparision between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains.	Kekkaku	82(6)	531-8	2007
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	25(16)	2990-3	2007
坂谷光則	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models.	Vaccine	25(16)	3038-40	2007
坂谷光則	Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene.	Int J Tuberc Lung Dis.	11(7)	808-13	2007
坂谷光則	Molecular epidemiological analysis of Mycobacterium kansasii isolates.	Kekkaku	82(2)	103-10	2007

坂谷光則	Novel Vaccination (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) Against Tuberculosis Using Cynomolgus Monkey.	" 13 th International Congress of Immunology " Edit Jorge Kalil, Edecio Cunha-Neto, Luiz Viente Rizzo, MEDIMOUUD Intern		119-122	2007
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		581-596	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
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 Mycobacterium tuberculosis by T cell activation.	Vaccine	24	1191-1204	2006
坂谷光則	Incipient stage of pulmonary Langerhans-cell histiocytosis complicated with pulmonary tuberculosis was examined by high-resolution computed tomography.	Respir Med	99(9)	1188-90	2005
坂谷光則	The non-tuberculous mycobacteriosis.	Kekkaku	80	25-30	2005
坂谷光則	Novel recombinant BCG- and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model.	Vaccine	23	2132-5	2005
坂谷光則	The Development of vaccines against SARS Corona Virus in Mice and SCID-PBL/hu Mice.	Vaccine	23	2269-72	2005

坂谷光則	Novel vaccination (HVJ-liposome/Hsp65 DNA+IL-12 DNA and recombinant 72f BCG) against Tuberculosis using cynomolgus monkey.	40 th Tuberculosis and Leprosy Research Conference		46-50	2005
坂谷光則	結核菌の分子疫学的解析 多剤耐性結核菌と全剤感受性結核菌との比較	結核	82(6)	531-538	2007
内村和広	Transmission of Mycobacterium tuberculosis in an urban setting in Japan and its association with age, sex and homelessness.	Respirology	5		2006
矢野郁也	Identification of trehalose dimycolate (cord factor) in Mycobacterium leprae.	FEBS Lett.	581 (18)	3345-3350	2007
矢野郁也	Characterization of the fucosylation pathway in the biosynthesis of glycopeptidolipids from Mycobacterium avium complex.	J. Bacteriol,	188	5515-6622	2007
矢野郁也	Evaluation of major membrane protein-II as a tool for serodiagnosis of leprosy.	FEMS Microbiol Lett	272	202-205	2007
矢野郁也	New packaging method of mycobacterial cell wall using octaarginine-modified liposomes: enhanced uptake by and immunostimulatory activity of dendritic cells.	J Controlled Res	120	60-69	2007
矢野郁也	Molecular and supra-molecular structure related differences in toxicity and granulomatogenic activity of mycobacterial cord Factor in mice.	Microb Pathog	43(1)	10-21	2007
矢野郁也	Serological test and chest computed tomography findings in patients with Mycobacterium avium complex lung disease.	Eur Respir J.	29	1217-1223	2007
矢野郁也	Structural characterization of a specific glycopeptidolipid containing a novel N-acyl-deoxy sugar from mycobacterium intracellulare serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway.	J Bacteriol	189(3)	1099-1108	2007
矢野 郁也	Involvement of mannose receptor in glycopeptidolipidmediated inhibition of phagosome-lysosome fusion.	Microbiology and Immunology	50(3)	243-251	2006

矢野郁也	Differences in serological responses to specific glycopeptidolipid-core and common lipid antigens in patients with pulmonary disease due to Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium complex.	J Med Microbiol	55	189-199	2006
矢野郁也	Intact molecular characterization of cord factor (trehalose 6,6'-dimycolate) from nine species of mycobacteria by MALDI-TOF mass spectrometry.	Microbiology	151	3403-16	2005
矢野郁也	Clinical and prognostic importance of serotyping Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare complex isolates in human immunodeficiency virus-negative patients.	J Clin Microbiol	43(7)	3150-3158	2005
矢野郁也	Diverse humoral immune responses and changes in IgG antibody levels against mycobacterial lipid antigens in active tuberculosis.	Microbiology	151(6)	2065-2074	2005
矢野郁也	Direct molecular mass determination of trehalose monomycolate from 11 species of mycobacteria by MALDI-TOF mass spectrometry.	Microbiology	151(5)	1443-1452	2005
矢野郁也	Modified multiplex PCR for identification of Bacillus Calmette-Guerin substrain Tokyo among clinical isolates.	Vaccine	2:23 (24)	3099-102	2005
矢野郁也	Bacillus calmette-guerin Tokyo172 substrain for superficial bladder cancer characterization and antitumor effect.	J Urol.	173(5)	1507-1512	2005
矢野郁也	Serotype-specific modulation of human monocyte functions by glycopeptidolipid (GPL) isolated from Mycobacterium avium complex.	Biol Pharm Bull	28(2)	335-339	2005
矢野郁也	Use of glycopeptidolipid core antigen for serodiagnosis of mycobacterium avium complex pulmonary disease in immunocompetent patients.	Clin Diagn Lab Immunol	12(1)	44-51	2005
矢野郁也	Temperature-dependent biosynthesis of glucose monomycolate and its recognition by CD1-restricted T cells.	Biochem Biophys Res Commun	337(2)	452-456	2005

矢野郁也	Clinical evaluation of serodiagnosis of active tuberculosis by multiple-antigen ELISA using lipids from Mycobacterium bovis BCG Tokyo 172.	Clin Chem Lab Med	43	1253-1262	2005
宮野前 健	小児結核感染診断におけるQuantiFERON TB-2Gの有用性に関する検討	日本小児呼吸器疾患学会雑誌	18	127-136	2007
宮野前 健	症例に学ぶー診断に苦慮する長引く発熱疾患 結核	小児内科	39	2022-2026	2007
倉島篤行	Novel diagnosis of active tuberculous pleuritis; Interferon- γ -based assay using M. tuberculosis specific antigen				投稿中
倉島篤行	Diagnosis of Active Tuberculous Serositis by Antigen-Specific Interferon-gamma Response of Cavity Fluid Cells.	Clinical Infectious Diseases.	45	1559-1567	2007
倉島篤行	Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory samples by transcription-reverse transcription concerted reaction with an automated system.	J Clin Microbiol.	43	5435-5439	2005
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	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
倉島篤行	肺癌と活動性肺抗酸菌症の混在する病態の検討	結核	80	413-419	2005
倉島篤行	非結核性抗酸菌症の診断と治療	JIM	15	398-402	2005
倉島篤行	気密空間における感染性疾患	日本胸部臨床	64	325-332	2005
原 寿郎	Association of IL12RB1 polymorphisms with susceptibility to and severity of tuberculosis in Japanese: a gene-based association analysis of 21 candidate genes.	Int J Immunogenet	34	35-44	2007
原 寿郎	Selective predisposition to bacterial infections in IRAK-4-deficient children: IRAK-4-dependent TLRs are otherwise redundant in protective immunity.	J Exp Med.	204 (10)	2407-2422	2007

原 寿郎	Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome.	Nature	448 (7157)	1058-1062	2007
原 寿郎	H2-M3-restricted CD8+ T cells induced by peptide-pulsed dendritic cells confer protection against Mycobacterium tuberculosis.	J Immunol	178(6)	3806-3813	2007
原 寿郎	Novel roles of osteopontin and CXC chemokine ligand 7 in the defence against mycobacterial infection.	Clin Exp Immunol	143(2)	260-268	2006
原 寿郎	Rapid screening method for IRAK4 deficiency by flow cytometer.	J Pediatr	148(4)	546-548	2006
原 寿郎	A novel transfection method for mammalian cells using gas plasma.	J Biotechnol	121(3)	299-308	2006
原 寿郎	Novel roles of osteopontin and CXC chemokine ligand 7 in the defense against mycobacterial infection.	Clin Exp Immunol	143	260-268	2005
原 寿郎	Association of IL12RB1 polymorphisms with tuberculosis in Japanese.	a gene-based analysis			2005
原 寿郎	原発性免疫不全症の遺伝子とコモンディージーズ:UNC93B1と熱性痙攣 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 原発性免疫不全症候群に関する調査研究 平成18年度総括・分担研究報告書			87-90	2007
原 寿郎	結核菌/非結核性抗酸菌に対する易感染性とIFN- γ /IL-12経路	日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会雑誌	27	9-19	2007
原 寿郎	STAT1欠損症による免疫不全病態	日本醫時新報	4222	108-110	2005
藤山理世	結核定期外検診時に実施したQFT-2G検査について－神戸市の事例	病原微生物検出情報(IASR) Vol.27	10 (320)	7(261)- 8(262)	2006
鈴木克洋	Hypervariable loci that enhance the discriminatory ability of newly proposed 15-loci and 24-loci variable-number tandem repeat typing method on Mycobacterium tuberculosis strains predominated by the Beijing family.	FEMS Microbiol Lett	270(1)	67-74	2007
鈴木克洋	Rapid detection of Mycobacterium tuberculosis in respiratory samples by transcription - reverse transcription concerted reaction with an automated system.	J. Clin. Microbiol	43	5435-5439	2005
鈴木克洋	Mycobacterium kansasii株における分子疫学的解析	結核	82(2)	103-110	2007

鈴木克洋	バクテックMGIT960結核菌薬剤感受性検査用ミジットシリーズ(MGIT AST)および小川標準法によるイソニアジド低濃度薬剤感受性検査の判定不一致に関する検討	結核	82(5)	449-454	2007
鈴木克洋	結核菌の分子疫学的解析ー多剤耐性結核菌と全剤感受性結核菌の比較ー	結核	82	531-550	2007
鈴木克洋	わが国における結核の現状とクオンチフェロン検査	Schneller	62	20-25	2007
鈴木克洋	結核患者院内発生時の対応ーQuantiFERONの可能性も含めて	感染症	37(3)	105-108	2007
鈴木克洋	肺結核の典型像、非典型像	日本医事新報	4358	53-56	2007
鈴木克洋	肺非結核性抗酸菌症の画像所見	日本医事新報	4362	53-56	2007
鈴木克洋	肺カンサシ症の治療	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	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	肺カンサシ症の治療	結核	81	41-43	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			2006
鈴木克洋	質疑応答、肺MAC症の診断・治療	日本医事新報	4225	90-91	2005
鈴木克洋	病気と薬の説明ガイド2005 肺結核	薬局	56(1)	899-905	2005
鈴木克洋	私の処方「肺MAC症」	Modern Physician	25	1596	2005
鈴木克洋	抗菌薬をつかいこなそう「結核」	メディチーナ			2005

吉田栄人	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models.	Vaccine	25(16)	3038-40	2007
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	25(16)	2990-3	2007
吉田栄人	Hemolytic C-type lectin CEL-III from sea cucumber expressed in transgenic mosquitoes impairs malaria parasite development.	PLoS Pathogens			2007 In press
吉田栄人	Inhibition of collagen-induced platelet aggregation by anopheline anti-platelet protein, a saliva protein from a malaria vector mosquito.	Blood	111	2007-2014	2007
吉田栄人	Novel approach toward infectious diseases--combating malaria by using genetically engineered mosquitoes.	Nippon Rinsho	5	1715-1726	2007
吉田栄人	Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS coronavirus 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 shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation.	Vaccine	24	1191-1204	2006
吉田栄人	Robust salivary gland-specific transgene expression in Anopheles stephensi mosquito.	Insect Mol Biol	15(4)	403-410	2006
吉田栄人	Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model.	Vaccine	23	2132-2135	2005
吉田栄人	The development of vaccines against SARS corona virus in mice and SCID-PBL/hu mice.	Vaccine	23	2269-2272	2005
吉田栄人	Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in Cambodia: G6PD Viangchan (871G>A) is the most common variant in the Cambodian population.	J Hum Genet	50	468-472	2005

吉田栄人	マalaria防庄——遺伝子操作蚊からのアプローチ——(総説)	治療			2007
吉田栄人	マalariaコントロールへの新たな挑戦—遺伝子操作によるマalaria非媒介蚊作製—(総説)	Medical Bio			2007
吉田栄人	遺伝子操作蚊を用いた蚊-マalaria原虫の寄生適応性解明-マalariaコントロールに向けての新規戦略-	蚕糸・昆虫バイオティク(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 RAW 264.7 cells into osteoclast-like cells.	J Cell Biochem	101	122-134	2007
大原直也	Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphism and moderate/severe periodontitis in the Japanese Population.	J Periodont Res	42	541-545	2007
大原直也	Efficacy of Recombinant BCG Vaccine Secreting IL-15/Ag85B fusion protein on Protection against Mycobacterium tuberculosis.	J Infect Dis			2007 In press
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			2006
大原直也	Analysis of amphotericin B-induced cell signaling with chemical inhibitors of signaling molecules.	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	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	74(5)	2544-2451	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	152	955-966	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 γ in response to nasal killed-bacillus Calmette-Guérin vaccine in mice.	Vaccine	24	3591-3598	2006
大原直也	Dissecting the role of Rho-mediated signaling in contractile ring formation.	Mol. Biol. Cell	17	43-55	2006
大原直也	Porphyromonas gingivalis-induced platelet aggregation in plasma depends on Hgp44 adhesin but not Rgp proteinase.	Mol. Microbiol.	59	152-167	2005
大原直也	Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model.	Vaccine	23	2132-2135	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.	280	8668-8677	2005
大原直也	The novel stationary-phase-upregulated protein of Porphyromonas gingivalis influences the production of superoxide dismutase, thiol peroxidase and thioredoxin.	Microbiology	151	841-853	2005
大原直也	結核	保健の科学	49	691-697	2007
大原直也	BCGを用いた抗酸菌の抗原性および病原性に関する研究	日本細菌学雑誌	60	349-356	2005
露口一成	Mycobacterium kansasii株における分子疫学的解明	結核	82	103-110	2007
露口一成	第81回総会シンポジウム III. 肺結核患者の新退院基準 -実際の運用と問題点について- 2.国立病院機構退院基準の実際と運用における問題点	結核	82	129-132	2007
露口一成	結核菌の分子疫学的解明 - 多剤耐性結核菌と全剤感受性結核菌との比較-	結核	82(6)	531-538	2007
露口一成	胸部CTにて多発性リング状陰影 (“ reversed halo sign”)を呈した特発性器質化肺炎の1例	日本呼吸器学会雑誌	45(8)	621-626	2007
露口一成	肺 <i>M. avium</i> complex (MAC) 症の診断と最近の動向	日本胸部臨床	66(7)	541-548	2007
露口一成	非結核性抗酸菌(非定型抗酸菌)感染症	Circles	2(8)	12-14	2007
露口一成	そのほかの結核の治療	診断と治療	95(11)	1981-1985	2007
露口一成	肺カンサシ症の治療	結核	81	41-43	2006

露口一成	第80回総会ミニシンポジウム II. 結核の 外来性再感染 1.多剤耐性結核の再感染	結核	81	80-81	2006
露口一成	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
露口一成	第80回総会ミニシンポジウム II. 結核の 外来性再感染 1.多剤耐性結核の再感染	結核	81	80-81	2006