

201028010B

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

持続性結核菌感染の病原性や発症に関わる
分子機構の解明及び治療・予防の基礎研究

(H20-新興-一般-010)

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 小林 和 夫

平成23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金
新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業

持続性結核菌感染の病原性や発症に関わる
分子機構の解明及び治療・予防の基礎研究

(H20-新興-一般-010)

平成20年度～平成22年度 総合研究報告書

研究代表者 小林 和 夫

平成23（2011）年3月

目 次

I. 総合研究報告書

持続性結核菌感染の病原性や発症に関わる分子機構の 解明及び治療・予防の基礎研究 小林 和夫	1
---	---

II. 分担研究報告書

休眠結核菌の蛋白質発現と長期生存の分子機序 松本 壮吉	17
--------------------------------	----

休眠結核菌の糖脂質代謝と免疫応答に関する研究 杉田 昌彦	27
---------------------------------	----

休眠性非結核性抗酸菌における菌体構成分子の解析 宮本 友司	33
----------------------------------	----

休眠期結核菌由来遺伝子を用いた DNA ワクチンの 開発研究 小出 幸夫	39
--	----

持続性潜在結核菌感染を検出する臨床診断法の開発 前倉 亮治、北田 清悟	47
--	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	51
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	59
-----------------	----

I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業）
総合研究報告書-平成 20-22 年度

持続性結核菌感染の病原性や発症に関わる分子機構の解明及び治療・予防の基礎研究
(H20-新興-一般-010)

研究代表者	小林 和夫	(国立感染症研究所・免疫部・部長)
研究分担者	松本 壮吉	(大阪市立大学大学院医学研究科・細菌学・准教授)
研究分担者	杉田 昌彦	(京都大学ウイルス研究所・細胞制御研究分野・教授)
研究分担者	宮本 友司	(国立感染症研究所・ハンセン病研究センター・感染制御部・主任研究官)
研究分担者	小出 幸夫	(浜松医科大学・理事、感染症学・教授)
研究分担者	前倉 亮治	(国立病院機構刀根山病院・副院長)
研究分担者	北田 清悟	(国立病院機構刀根山病院・呼吸器内科医長)
研究協力者	阿戸 学	(国立感染症研究所・免疫部・第二室長)
研究協力者	岡部 真裕子	(国立感染症研究所・免疫部・第二室研究員)
研究協力者	高橋 宜聖	(国立感染症研究所・免疫部・第四室長)
研究協力者	大西 和夫	(国立感染症研究所・免疫部・主任研究官)
研究協力者	藤原 永年	(大阪市立大学大学院医学研究科・細菌学・講師)
研究協力者	仁木 満美子	(大阪市立大学大学院医学研究科・細菌学・助教)
研究協力者	岡 真優子	(大阪市立大学大学院医学研究科・細菌学・流動研究員)
研究協力者	松永 勇	(京都大学ウイルス研究所・細胞制御研究分野・准教授)
研究協力者	立石 善隆	(国立病院機構刀根山病院・呼吸器内科・医員)
研究協力者	菅原 勇	(前：結核研究所・抗酸菌レファレンス部長)
研究協力者	松本 真	(大塚製薬微生物研究所・所長)
研究協力者	大原 直也	(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・口腔微生物学・教授)
研究協力者	笠間 毅	(昭和大学医学部リウマチ・膠原病内科学部門・准教授)

研究要旨

潜在性持続結核菌感染には「結核菌」と「宿主」の要因が関与している。代謝の低下した潜在感染（休眠）菌における「蛋白質、脂質や糖脂質」発現や機能、さらに、宿主応答が明らかとなった。抗酸菌の基礎代謝を担う酵素群の発現が抗酸菌休眠分子である抗酸菌 DNA 結合蛋白質（MDP1）は菌代謝酵素の発現を制御、さらに、薬剤耐性に関与していた。また、血清抗 MDP1 抗体価は治癒後や陳旧性ヒト結核で有意に高値を示し、潜在性結核菌感染の診断で有望な診断抗原候補と考えられる。生体内に侵入した結核菌は宿主由来グルコース基質へのミコール酸転移反応を行うことにより、結核菌糖脂質合成に変化を誘導し、生成された糖脂質は T 細胞に提示され、遅延型アレルギー応答を誘起することが明らかとなった。Mycobacterium avium complex (MAC) 4 型及び 8 型血清型糖ペプチド蛋白質 (GPL) で血清型を決定する糖鎖生合成遺伝子が同定された。糖鎖構造が菌体の形態・性状と深く関与していること、また、生合成系が低栄養や低酸素など休眠状態に影響されることが判明した。休眠期結核菌が発現する DosR regulon および再活性化時に発現する resuscitation promoting factor (Rpf) の DNA ワクチン・ライブラリーを作製した。現在まで DosR regulon 蛋白質 (32 種類) についてマウス (C57BL/6、BALB/c) 免疫原性を解析し、T 細胞応答、抗体産生、および T 細胞+抗体産生抗原を同定した。特に、Rv3132c は両系統マウスで両免疫応答を誘導でき、有望な

ワクチン候補抗原と考えらる。また、MDP1に対する C57BL/6 の最小 CD8⁺ T 細胞エピトープおよび BALB/c の最小 CD4⁺ T 細胞エピトープを決定した。樹状細胞による抗原の取り込み促進を目的として、heat shock protein (HSP) 70 や macrophage inflammatory protein (MIP)-1alpha を利用した分子融合型ワクチンを開発した。また、新たな抗原送達システムとして糖鎖被覆リポソームを開発した。肺結核の既往歴を有し、活動性肺結核が否定された症例から、抗結核菌糖脂質、lipoarabinomannan 抗体や QuantiFERON-2G の結果を用いて持続性潜在結核菌感染例を抽出し、健常者、非結核性抗酸菌症と活動性肺結核症例を比較解析した。休眠結核菌が産生する蛋白質（16 種の DosR regulon, HBHA, HrpA, MDP1）、増殖期に産生される蛋白質（ESAT-6, CFP-10, Antigen 85A, Antigen 85B）を抗原として酵素抗体法により血清抗体価を測定した。その結果、潜在結核菌感染（前発病状態）を診断する抗原として、Rv3132 (DosS)、MDP1、Antigen 85A および Antigen 85B が有望であった。血清 GPL core IgA 抗体価は活動性 MAC 感染症の血清診断に有用、かつ、疾患活動性を反映した。肺 MAC 感染症の血清抗 MAC-GPL 抗体の検出による血清診断は体外診断用医薬品として製造承認された（保険点数：120 点）。潜在性抗酸菌感染症の研究において、基礎医学の成果を臨床医学に展開（橋渡し研究）できた、これらの研究成果は抗酸菌感染症の制圧に寄与する。

A. 研究目的

世界で約 20 億人（日本：2,500 万人）が結核菌に既感染、930 万人（日本：2,4 万人）が結核を発病、180 万人（日本：2,2 千人）が死亡し、現在でも、結核は甚大な健康被害を提供している（2009 年）。活動性結核の発病は感染者の約 10% であり、潜在性結核菌感染や発病に対する機構の解明は結核対策に寄与する。

結核の発症機序には「感染後早期に発症する一次性結核」、「潜在性感染から発症する二次性結核（内因性再燃）」や「既感染宿主に再感染し発病（外来性再感染）」があるが、成人結核のほとんど（70%）は「内因性再燃」に起因している。潜在性感染機序の解明は新規診断法、新規抗結核薬や感染曝露後（治療的）ワクチン開発を促進し、結核制圧に寄与することが期待される。

本研究では、潜在性感染における発症に関わる宿主および菌の分子機構を解明し、病態の理解、診断・治療やワクチン標的候補の探索を目的とした。

担当者	研究課題
小林 和夫	研究の総括
松本 杜吉	休眠結核菌の蛋白質発現と長期生存の分子機序

杉田 昌彦	休眠結核菌の糖脂質代謝と免疫応答
小出 幸夫	休眠結核菌由来遺伝子を用いた DNA ワクチンの開発研究
宮本 友司	休眠性非結核性抗酸菌における菌体構成分子の解析
前倉 亮治	持続性潜在結核菌感染を検出する臨床診断法の開発に関する研究
北田 清悟	持続潜伏性肺非結核性抗酸菌症（MAC 症）の新規血清診断法の開発

B. 研究方法

脂質や糖脂質解析

結核菌や類縁抗酸菌 *Mycobacterium avium* complex (MAC) の細胞壁から、2 次元薄層クロマトグラフィー (TLC)、イオンクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィーや質量分析計を用いて、リン脂質や糖脂質を分離・精製し、構造解析した。また、精製糖脂質を用い、宿主免疫応答を検索した。

遺伝子発現解析

DNA マイクロアレイによる増殖期—休眠期の抗酸菌における遺伝子発現の比較はアレイチップ (Roche Diagnostics 社) を用いて行った。ハイブリダイゼーション装置は MAUI (BioMicro 社) を、解析装置は

GenePix 4000B (Axon 社)、シグナル解析は NimbleScan ver2.3 (Nimblegen 社)を用いて行った。得られたデータの解析は GeneSpring (アジレント・テクノロジー株式会社)を用いた。

抗酸菌 DNA 結合蛋白質 1 (MDP1) と薬剤感受性

速育型抗酸菌 *Mycobacterium smegmatis* mc²155 株 (野生型: WT) およびそれを親株とした MDP1 欠失株 (KO) ならびに補填株 (Comp) は液体培地で培養後、McFarland 0.5 相当に調製した。その後、各種薬剤を添加した液体培地に菌液を接種し 37°C で 48 時間培養した。培養後、LB 寒天培地に接種し、colony forming units (CFUs) を算出し評価した。

MAC 糖たんぱく脂質 (GPL) の解析

MAC 血清型は GPL 糖鎖部分により規定されているが、血清型の異なる MAC (1、2、4、8 型) を用い、遺伝子導入し、生合成系や GPL 解析した。

DNA ワクチンや分子融合蛋白質の免疫原性

DosR regulon 蛋白 32 種類についてマウス免疫原性を検討し、C57BL/6 マウスで 9 種類、BALB/c マウスで 12 種類の抗原が T 細胞応答を誘導できた (両系統で誘導できたものは 7 種類)。また、C57BL/6 で 3 種類、BALB/c で 13 種類の抗原が抗体産生を誘導できた (同 3 種類)。特に、Rv3132c は両系統で両免疫応答を誘導でき、有望なワクチン候補抗原と考えられた。樹状細胞による抗原の特異的取り込みの促進を目的として、heat shock protein (HSP) 70 を利用した分子融合型ワクチンを開発した。

結核菌ゲノム情報に基づき、DosR regulon 蛋白および Rfp 蛋白をコードする遺伝子を PCR によって単離し、哺乳類細胞用の発現ベクターである pCI に挿入して、DNA ワクチン・ライブラリーを作成した。また、Histidine-tag を付加した抗原遺伝子を pET28b ベクターに挿入し、目的蛋白を大腸菌発現系によって産生させ、Ni-NTA column を用いて精製した。遺伝子銃 (Helios Gene-Gun) を用いて、作成した DNA ワク

チンでマウス (BALB/c および C57BL/6) を免疫 (2 μ g、2 週間隔で 3 回) した。最終免疫 2 週間後、免疫マウスの脾細胞を対応する組換え抗原蛋白で 37°C、48 時間刺激し、培養上清中に産生された IFN- γ 量を ELISA 法にて測定して、T 細胞応答を検討した。加えて、免疫マウス血清中の抗原特異的な抗体価を、組換え蛋白を抗原とした ELISA 法にて測定した。

Heat shock protein (HSP) 70 との分子融合ワクチン

結核防御抗原である MPT51 と HSP70 の融合蛋白をコードする遺伝子を pCI に挿入し、遺伝子銃を用いて BALB/c および C57BL/6 マウスを免疫した。最終免疫の 2 週間後、マウスの脾臓細胞を既に同定した MPT51 由来抗原ペプチドで刺激し、interferon (IFN)- γ 産生を指標にして抗原特異的な T 細胞応答を検討した。抗原ペプチドとして、MPT51₂₄₋₃₂ (H2-D^d 拘束性) および MPT51₁₇₁₋₁₉₀ (H2-A^b 拘束性) をそれぞれ BALB/c (CD8⁺ T 細胞応答) および B6 (CD4⁺ T 細胞応答) の脾臓細胞刺激に使用した。さらに HSP70 の ① 全長、② N 末端側、③ C 末端側と MPT51 を融合させた 3 種類の遺伝子を構築して同様の解析を行い、増強活性の存在する部位について検討した。

潜在性抗酸菌感染を検出する臨床診断法の開発

陳旧性肺結核患者、非結核性抗酸菌症患者、健常人 (学生) および活動性肺結核患者を対象とした。抗原として、結核菌由来 (増殖期: ESAT-6、CFP-10、休眠期: MDP1、Acr、GlnA1、Rv0251c-HSP、Rv2658c) および MAC-GPL を用いた。比較するため、IFN- γ 遊離試験 (QFT) を解析した。

Glycopeptidolipid (GPL)-core に対する IgA 抗体を測定する血清診断キットを開発し、肺 MAC 症の診断的有用性について報告してきた。本研究では、肺 MAC 症に対する化学療法下での血清抗 GPL core IgA 抗体価の変化を観察し、治療効果の評価における有用性を明らかにすることを目的とした。肺 MAC 症と診断され、初回標準化学療法を行う患者 43 例を登録した。治療開

始前および、治療開始後経時的に血液を採取し、血清抗 GPL core IgA 抗体価の変化を観察した。

倫理面への配慮

生命倫理、動物愛護や遺伝子組換え実験、また、安全対策の観点から、機関で定められた規程に準拠し、機関で承認を得て実施した。なお、利益相反はなかった。

C. 研究結果

MDP1 の多機能性

MDP1 は休眠期抗酸菌の遺伝子発現維持に関していた。また、MDP1 は休眠期抗酸菌の薬剤感受性を制御し、事実、MDP1 は *katG* 遺伝子（抗結核薬：isoniazid、INH の標的）の発現を抑制し、INH 耐性を誘導した。MDP1 誘導 INH 耐性の分子機序として、MDP1 が *katG* 遺伝子領域に結合することが判明した。

結核菌糖脂質の代謝と宿主免疫応答

培地グルコース濃度に依存して結核菌の trehalose dimycolate (TDM) 産生が抑制され、glucose monomycolate (GMM) 産生亢進が誘起された。この機序に抗酸菌ミコール酸転移酵素 (Ag85A) が関与していた。生理的なグルコース濃度 (100 mg/dL) において GMM 産生がされた。産生された GMM は、CD1b 拘束性 T 細胞によって認識された。BCG 免疫モルモットに GMM リポソームを皮内接種することにより、遅延型アレルギー応答が誘起された。GMM に対する遅延型アレルギー応答は CD1 依存的であった。GMM に対する遅延型アレルギー応答は Th1 サイトカイン産生にシフトしていた。

MAC-GPL の生合成系と化学解析

未解明であった MAC-GPL (血清型：4 及び 8 型) の生合成系に関与する糖転移酵素を明らかにした。これらの糖鎖は菌凝集に関与していた。休眠 MAC に関し、栄養欠乏状態を反映する培地で GPL 産生が増加し、また、好気状態から低酸素状態への移行により、4 型 GPL 産生が低下した。

潜伏期結核菌関連抗原を標的とした DNA

ワクチンの作製と免疫効果

潜伏期結核菌関連抗原 DNA で免疫された純系マウス (2 系統：C57BL/6, BALB/c) は T 細胞応答、抗体産生応答、T および抗体応答を示した。この差異は抗原依存性であった。

MDP1 の T 細胞エピトープの同定

BALB/c (CD4⁺ T 細胞エピトープ 1 個)、C57BL/6 (CD4⁺ T 細胞エピトープ 2 個および CD8⁺ T 細胞エピトープ 1 個) および C3H/He (CD4⁺ T 細胞エピトープ 3 個) のすべてのマウスで候補ペプチドを同定した。さらに、C57BL/6 の最小 CD8⁺ T 細胞エピトープ (MDP123-31) および BALB/c の CD4⁺ T 細胞エピトープ (MDP146-65) を決定した。

新規免疫方法の開発

オリゴマンノース被覆リポソーム、HSP70 との分子融合ワクチンや MIP-1alpha との分子融合ワクチンの免疫原性を解析し、分子融合ワクチンが異なる特性を示した。

潜在性抗酸菌感染を検出する臨床診断法の開発

19 種の休眠期結核菌抗原 (Rv3132: DosS と MDP1) を用いた血清抗体価は健常者や活動性結核に比し、陳旧性結核群が高値を示した。増殖期抗原 (ESAT-6 や CFP-10) を用いた結果、活動性結核群は陳旧性結核や健常者に比し、高値を示した。しかし、Antigen 85A や 85B (増殖期抗原) 抗体価は陳旧性結核が健常者や活動性結核に比し、高値を示した。3 種 (MDP1、Antigen 85A、85B) の血清抗体価は DosS に対して正相関していた。休眠期および増殖期抗原に対する抗体価において、陳旧性結核群で最も高値を示したのは、DosS、Antigen 85A および 85B の 3 種であった。

日本国内における多施設共同研究により、MAC 特異的細胞壁表層糖ペプチド脂質 (GPL 核) 抗原に対する血清 IgA 抗体の検出の診断的有用性は感度：84%、特異度：100%であった。また、異なる人種・地域 (国立ユダヤ医療研究センター：デンバー市、コロラド州、アメリカ合衆国と国際共同研

究)、さらに、潜在性 MAC 感染における有用性について検証した。その結果、感度：76%、特異度：94%であった。非活動性肺 MAC 感染症（23 例）における陽性率（カットオフ値 > 0.3 U/mL を示す割合）は 56.5%、さらに、健常者（52 例）における陽性率は 6%であり、潜在性 MAC 感染症を示唆する成績を得た。なお、活動性肺 MAC 感染症の血清抗 MAC-GPL 抗体の検出による血清診断は体外診断用医薬品として製造承認された（保険点数：120 点）。

D. 考察

潜在性結核菌感染には「結核菌」と「宿主」の要因が関与し、成立していることが考えられる。しかし、活動性結核の発病は感染者の約 10%であり、発病に対する宿主防御機構の解明は結核対策に寄与することが考えられる。さらに、潜在性結核菌感染者を早期に発見し、治療・予防介入することにより、結核の発病を未然に防止することが可能となる。

MDP1 は潜在性結核菌感染の診断抗原、さらに、phenotypic resistance（遺伝子変異非依存性耐性）を誘導し、休眠菌の薬剤標的候補と考えられる。

感染宿主内における抗酸菌糖脂質代謝動態や動態に対応した免疫応答をすることにより、感染宿主は防御している可能性がある。

MAC-GPL 生合成系や化学構造は MAC の多様性を分子生物学的に解明している。を機能の一端が明らかとなった。

潜在性結核菌・MAC 感染の免疫診断抗原や検出系の開発は臨床的に有用である。加えて、活動性肺 MAC 感染症の血清抗 MAC-GPL 抗体の検出による血清診断は体外診断用医薬品として製造承認（保険点数：120 点）され、今後、日常診療に活用されることが期待される。

E. 結論

● 潜在性持続結核菌感染における結核菌は休眠分子である MDP1 は薬剤耐性に関与、さらに、診断抗原候補として有

望であった。

- 抗酸菌糖脂質代謝状態は宿主内抗酸菌生存を反映する可能性を示唆した。
- 潜在性結核菌感染や内因性再燃のワクチン開発において、免疫原性休眠分子を同定できた。
- 血清抗 MDP1 抗体価の測定は潜在性結核菌感染の診断に有用と考えられる。
- 活動性肺 MAC 感染症の血清抗 MAC-GPL 抗体の検出による血清診断は体外診断用医薬品として製造承認された（保険点数：120 点）。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitada, S., K. Kobayashi, S. Ichiyama, S. Takakura, M. Sakatani, K. Suzuki, T. Takashima, T. Nagai, I. Sakurabayashi, M. Ito, and R. Maekura. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium*-complex pulmonary disease using an enzyme immunoassay kit. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177: 793-797, 2008.
- 2) Nakata, N., N. Fujiwara, T. Naka, I. Yano, K. Kobayashi, and S. Maeda. 2008. Identification and characterization of two novel methyltransferase genes that determine the serotype 12-specific structure on glycopeptidolipids of *Mycobacterium intracellulare*. *J. Bacteriol.* 190: 1064-1071, 2008.
- 3) Fujiwara, N., N. Nakata, T. Naka, I. Yano, M. Doe, D. Chatterjee, M. McNeil, P. J. Brennan, K. Kobayashi, M. Makino, S. Matsumoto, H. Ogura, and S. Maeda. Structural analysis and biosynthesis gene cluster of an antigenic glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. *J. Bacteriol.* 190: 3613-3621, 2008.
- 4) Nishimura, J., H. Saiga, S. Sato, M. Okuyama, H. Kayama, H. Kuwata, S. Matsumoto, T. Nishida, Y. Sawa, S.

- Akira, Y. Yoshikai, M. Yamamoto, and K. Takeda. 2008. Potent anti-mycobacterial activity of mouse secretory leukocyte protease inhibitor. *J. Immunol.* 180:4032-4039.
- 5) Saiga H., Nishimura J, Kuwata H, Okuyama M, **Matsumoto S**, Sato S, Matsumoto M, Akira S, Yoshikai Y, Honda K, Yamamoto M and K Takeda. 2008. Lipocalin 2-dependent inhibition of mycobacterial growth in alveolar epithelium. *J. Immunol.* 181: 8521-8527.
 - 6) Hava, D.L., N. van der Wel, N. Cohen, C.C. Dascher, D. Houben, L. Leon, S. Agarwal, M. **Sugita, M.** van Zon, S.C. Kent, H. Shams, P.J. Peters, and M.B. Brenner. 2008. Evasion of peptide, but not lipid antigen presentation, through pathogen-induced dendritic cell maturation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105: 11281-11286.
 - 7) **Matsunaga, I.**, T. Naka, R.S. Talekar, M.J. McConnell, K. Katoh, H. Nakao, A. Otsuka, S.M. Behar, I. Yano, D.B. Moody, and **M. Sugita**. 2008. Mycolyltransferase-mediated glycolipid exchange in mycobacteria. *J. Biol. Chem.* 283: 28835-28841.
 - 8) **Matsunaga, I.**, T. Komori, A. Ochi, N. Mori, and **M. Sugita**. 2008. Identification of antibody responses to the serotype-nonspecific molecular species of glycopeptidolipids in *Mycobacterium avium* infection. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377: 165-169.
 - 9) Morita, D., K. Katoh, T. Harada, Y. Nakagawa, **I. Matsunaga**, T. Miura, A. Adachi, T. Igarashi, and **M. Sugita**. 2008. Trans-species activation of human T cells by rhesus macaque CD1b molecules. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377: 889-893.
 - 10) Otsuka, A., **I. Matsunaga**, T. Komori, K. Tomita, Y. Toda, T. Manabe, Y. Miyachi, and **M. Sugita**. 2008. Trehalose dimycolate elicits eosinophilic skin hypersensitivity in mycobacteria-infected guinea pigs. *J. Immunol.* 181: 8528-8533.
 - 11) **Miyamoto, Y.**, T. Mukai, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. 2008. The *Mycobacterium avium* complex *gftTB* gene encodes a glucosyltransferase required for the biosynthesis of serovar 8-specific glycopeptidolipid. *J. Bacteriol.* 190: 7918-7924.
 - 12) Kai, M., Phuc N. H. Nguyen, Thi T. H. Hoang, A. H. Nguyen, Y. Fukutomi, Y. Maeda, **Y. Miyamoto**, T. Mukai, T. Fujiwara, T. T. Nguyen, and M. Makino. 2008. Serological diagnosis of leprosy in patients in vietnam by enzyme-linked immunosorbent assay with *Mycobacterium leprae*-derived major membrane protein II. *Clin. Vaccine Immunol.* 15: 1755-1759.
 - 13) Mukai T., Y. Maeda, T. Tamura, **Y. Miyamoto**, and M. Makino. 2008. CD4+ T-cell activation by antigen-presenting cells infected with urease-deficient recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 53: 96-106.
 - 14) Aoshi, T., B. H. Zinselmeyer, V. Konjufca, J. N. Lynch, X. Zhang, **Y. Koide**, and M. J. Miller. 2008. Bacterial entry to the splenic white pulp initiates antigen presentation to CD8+ T cells. *Immunity* 29: 476-486.
 - 15) Uchijima, M., T. Nagata, and **Y. Koide**. 2008. Chemokine receptor-mediated delivery of mycobacterial MPT51 protein efficiently induces antigen-specific T-cell responses. *Vaccine* 26: 5165-5169.
 - 16) Nagata, T., T. Aoshi, M. Uchijima, and **Y. Koide**. 2008. In vivo hierarchy of individual T-cell epitope-specific helper T-cell subset against an intracellular bacterium. *Vaccine* 26: 5123-5127.
 - 17) Hashimoto, D., T. Nagata, M. Uchijima, S. Seto, T. Suda, K. Chida, H. Miyoshi, H. Nakamura, and **Y. Koide**. 2008. Intratracheal administration of third-generation

- lentivirus vector encoding MPT51 from *Mycobacterium tuberculosis* induces specific CD8+ T-cell responses in the lung. *Vaccine* 26: 5095-5100.
- 18) Aoshi, T., T. Nagata, M. Suzuki, M. Uchijima, D. Hashimoto, A. Rafiei, T. Suda, K. Chida, and Y. Koide. 2008. Identification of an HLA-A*0201-restricted T-cell epitope on the MPT51 protein, a major secreted protein derived from *Mycobacterium tuberculosis*, by MPT51 overlapping peptide screening. *Infect. Immun.* 76: 1565-1571.
- 19) Ikehara, Y., N. Shiuchi, S. Kabata-Ikehara, H. Nakanishi, N. Yokoyama, H. Takagi, T. Nagata, Y. Koide, K. Kuzushima, T. Takahashi, K. Tsujimura, and N. Kojima. 2008. Effective induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposome targeting to intraperitoneal phagocytic cells. *Cancer Lett.* 260: 137-145.
- 20) 小林和夫. 2008. 再興した感染症「結核」の診断・治療・予防法. *Biophilia* 4 : 30-34.
- 21) 松本壮吉、小林和夫. 2008. 結核ワクチン研究の現状と展望. *臨床検査* 52 : 1149-1153.
- 22) 大原直也、小林和夫. 2008. 結核菌. *バイオセーフティーの辞典. 病原微生物とハザード対策の実際 (バイオメディカルサイエンス研究会 編) 東京 : みみずく舎.* 194-197.
- 23) 前倉亮治、田栗貴博. 2008. 結核診断法の進歩. *検査と技術.* 36 : 137-145.
- 24) Hirayama, Y., M. Yoshimura, Y. Ozeki, I. Sugawara, T. Udagawa, S. Mizuno, N. Itano, K. Kimata, A. Tamaru, H. Ogura, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2009. *Mycobacteria* exploit host hyaluronan for efficient extracellular replication. *PLoS Pathog* 5: e1000643.
- 25) Wada, T., S. Fujihara, A. Shimouchi, M. Harada, H. Ogura, S. Matsumoto, and A. Hase. 2009. High transmissibility of the modern Beijing *Mycobacterium tuberculosis* in homeless patients of Japan. *Tuberculosis (Edinb)* 19: 19.
- 26) Tateishi, Y., Y. Hirayama, Y. Ozeki, Y. Nishiuchi, M. Yoshimura, J. Kang, A. Shibata, K. Hirata, S. Kitada, R. Maekura, H. Ogura, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2009. Virulence of *Mycobacterium avium* complex strains isolated from immunocompetent patients. *Microb Pathog* 46: 6-12.
- 27) Seto, S., S. Matsumoto, I. Ohta, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2009. Dissection of Rab7 localization on *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Biochem Biophys Res Commun* 387: 272-277.
- 28) Okazaki, M., K. Ohkusu, H. Hata, H. Ohnishi, K. Sugahara, C. Kawamura, N. Fujiwara, S. Matsumoto, Y. Nishiuchi, K. Toyoda, H. Saito, S. Yonetani, Y. Fukugawa, M. Yamamoto, H. Wada, A. Sejimo, A. Ebina, H. Goto, T. Ezaki, and T. Watanabe. 2009. *Mycobacterium kyorinense* sp. nov., a novel, slow-growing species, related to *Mycobacterium celatum*, isolated from human clinical specimens. *Int J Syst Evol Microbiol* 59: 1336-1341.
- 29) Nishiuchi, Y., A. Tamura, S. Kitada, T. Taguri, S. Matsumoto, Y. Tateishi, M. Yoshimura, Y. Ozeki, N. Matsumura, H. Ogura, and R. Maekura. 2009. *Mycobacterium avium* complex organisms predominantly colonize in the bathtub inlets of patients' bathrooms. *Jpn J Infect Dis* 62: 182-186.
- 30) Kitamura, A., S. Matsumoto, and I. Asahina. 2009. Growth inhibition of HeLa cell by internalization of *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin (BCG) Tokyo. Kitamura, A., S. Matsumoto, and I. Asahina. *Cancer Cell Int* 9: 30.
- 31) 小林和夫. 2009. マイコバクテリウム属 (抗酸菌). *標準微生物学* 第10

- 版(平松啓一、中込 治 編) 東京 : 医学書院. 286-298.
- 32) 大原直也、小林和夫. 2009. 抗酸菌(マイコバクテリウム)感染症. コンパクト内科学(井上修二、上原誉志夫、金澤真雄、川口 実、代田常道 編) 京都 : 金芳堂. 418-420.
- 33) Nakao, H., I. Matsunaga, D. Morita, T. Aboshi, T. Harada, Y. Nakagawa, N. Mori, and M. Sugita. 2009. Mycolyltransferase from *Mycobacterium leprae* excludes mycolate-containing glycolipid substrates. *J. Biochem.* 146: 659-665.
- 34) Tsujimura, K., Y. Ikehara, T. Nagata, Y. Koide, and N. Kojima. 2009. Induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposomes targeting to peritoneal macrophages. *Procedia Vaccinology* 1: 127-134.
- 35) Seto, S., S. Matsumoto, I. Ohta, K. Tsujimura, Y. Koide. 2009. Dissection of Rab7 localization on *Mycobacterium tuberculosis* phagosome. *Biochem Biophys Res Commun* 387: 272-277.
- 36) Aoshi, T., J. A. Carrero, V. Konjufca, Y. Koide, E. R. Unanue, and M. J. Miller. 2009. The cellular niche of *Lesteria monocytogenes* infection changes rapidly in the spleen. *Eur. J. Immunol.* 39: 417-425.
- 37) Ozeki, Y., I. Sugawara, T. Udagawa, T. Aoki, M. Osada-Oka, Y. Tateishi, H. Hisaeda, Y. Nishiuchi, N. Harada, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2010. Transient role of CD4+CD25+ regulatory T cells in mycobacterial infection in mice. *Int Immunol* 22:179-189.
- 38) Sena, C. B., T. Fukuda, K. Miyanagi, S. Matsumoto, K. Kobayashi, Y. Murakami, Y. Maeda, T. Kinoshita, and Y. S. Morita. 2010. Controlled expression of branch-forming mannosyltransferase is critical for mycobacterial lipoarabinomannan biosynthesis. *J Biol Chem* 285:13326-13336.
- 39) Suzuki, D., T. Nagata, G. Eweda, S. Matsumoto, M. Matsumoto, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Characterization of murine T-cell epitopes on mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) using DNA vaccination. *Vaccine* 28:2020-2025.
- 40) Seto, S., S. Matsumoto, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Differential recruitment of CD63 and Rab7-interacting-lysosomal-protein to phagosomes containing *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages. *Microbiol Immunol* 54:170-174.
- 41) Jalilian, B., A. R. Omar, M. H. Bejo, N. B. Alitheen, M. Rasoli, and S. Matsumoto. 2010. Development of avian influenza virus H5 DNA vaccine and MDP-1 gene of *Mycobacterium bovis* as genetic adjuvant. *Genet Vaccines Ther* 8:4.
- 42) Kitada, S., K. Kobayashi, Y. Nishiuchi, K. Fushitani, K. Yoshimura, Y. Tateishi, K. Miki, M. Miki, H. Hashimoto, M. Motone, T. Fujikawa, T. Hiraga, and R. Maekura. 2010. Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex proven by bronchial wash culture. *Chest* 138: 236-237.
- 43) Miyamoto, Y., T. Mukai, T. Naka, N. Fujiwara, Y. Maeda, M. Kai, S. Mizuno, I. Yano, and M. Makino. 2010. Novel rhamnosyltransferase involved in biosynthesis of serovar 4-specific glycopeptidolipid from *Mycobacterium avium* complex. *J. Bacteriol.*, 192: 5700-5708.
- 44) Komine-Aizawa, S., T. Yamazaki, T. Yamazaki, S. Hattori, Y. Miyamoto, N. Yamamoto, S. Haga, M. Sugitani, M. Honda, S. Hayakawa, and S. Yamamoto. 2010. Influence of advanced age on *Mycobacterium bovis* BCG vaccination in guinea pigs aerogenically infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin.*

- Vaccine Immunol. 17:1500-1506.
- 45) Kai, M, N. H. Nguyen Phuc, A. H. Nguyen, B. D. H. Pham Thi, K. H. Nguyen, Y. Miyamoto, Y. Maeda, Y. Fukutomi, N. Nakata, M. Matsuoka, M. Makino, and T. T. Nguyen. 2011. Analysis of drug-resistant strains of *Mycobacterium leprae* in an endemic area of Vietnam. Clin. Infect. Dis. 52: e127-e132.
 - 46) Yamamura, Y., S. Seto, M. Uchijima, H. Hozumi, T. Nagata, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Immunogenicity of dormancy-related antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. Procedia Vaccinology 3: 19-26.
 - 47) Nagata, T., and Y. Koide. 2010. Induction of specific CD8 T cells against intracellular bacteria by CD8 T-cell-oriented immunization Approaches. J. Biomed. Biotechnol. 764542.
 - 48) Eweda, G., D. Suzuki, T. Nagata, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Identification of murine T-cell epitopes on low-molecular-mass secretory proteins (CFP11, CFP17, and TB18.5) of *Mycobacterium tuberculosis*. Vaccine 28: 4616-4625.
 - 49) Wang, L.-X., T. Nagata, K. Tsujimura, M. Uchijima, S. Seto, and Y. Koide. 2010. Identification of HLA-DR4-restricted T-cell epitope on MPT51 protein, a major secreted protein derived from *Mycobacterium tuberculosis* using MPT51 overlapping peptides screening and DNA vaccination. Vaccine 28: 2026-2031.
 - 50) 松本壮吉. 分子生物学から見た結核研究の現在. 四元秀毅、倉島篤行. 結核 Up to Date 改訂3版 四元秀毅、倉島篤行 編集. 2010年 南江堂 p183-189.
 - 51) 岡 真優子、前倉亮治、小林和夫. 2010. 潜在性結核菌感染診断法確立の可能性. Medical Tribune 43 : 30.
 - 52) 小林和夫. 2010. 感染症の現状と制圧戦略. 昭和医学会誌 70 : 70-73.
 - 53) 永田 年、小出幸夫. 2010. 結核菌に対するT細胞誘導ワクチンの試み. 日本細菌学雑誌 65: 309-324.
 - 54) 辻村邦夫、小出幸夫. 2010. 結核菌抗原認識とT細胞免疫. 結核 85: 509-514.
 - 55) Seto, S., K. Tsujimura, and Y. Koide. 2011. Rab GTPases regulating phagosome maturation are differentially recruited to mycobacterial phagosomes. Traffic In press.
 - 56) Uto, T., K. Tsujimura, M. Uchijima, S. Seto, T. Nagata, T. Suda, K. Chida, H. Nakamura, and Y. Koide. 2011. A novel vaccine strategy to induce mycobacterial antigen-specific Th1 responses by utilizing the C-terminal domain of heat shock protein 70. FEMS Immunol. Med. Microbiol. In press.
 - 57) Kobayashi, K., M. Ato, and S. Matsumoto. 2011. Global threats and control of multidrug-resistant tuberculosis. J. Disaster Res. In press.
- ## 2. 学会発表
- 1) 小林和夫、菅原 勇. ワクチン研究の現状と将来 (ミニシンポジウム). 第83回日本結核病学会総会. 2008年4月. 東京.
 - 2) 松本壮吉、藤原永年、吉村満美子、尾関百合子、西内由紀子、小林和夫. Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1)による増殖と細胞壁合成の同調メカニズム. 第83回日本結核病学会総会. 2008年4月. 東京.
 - 3) 平山幸雄、吉村満美子、尾関百合子、菅原 勇、青木俊明、西内由紀子、小林和夫. ヒアルロン酸の結核病巣における産生と局在. 第83回日本結核病学会総会. 2008年4月. 東京.
 - 4) 仁木 誠、松本壮吉、和田崇之、小林和夫. 抗酸菌の薬剤感受性におけるMDP1の調節機構の解析. 第83回日

- 本結核病学会総会. 2008年4月. 東京.
- 5) **Matsumoto S.** Proteciton of DNA by mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) by preventing the iron-induced Fenton reaction. (Baltimore, MD, USA, 7月, 2008)
 - 6) **松本壮吉、尾関 百合子、吉村 満美子、藤原 永年、西内 由紀子、立石 善隆、小林和夫.** Mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) に見いだされた Ferritin-superfamily 蛋白質様活性. 第61回日本細菌学会関西支部総会 (京都、11月)
 - 7) Suzuki D., Nagata T., **Matsumoto S, Koide Y.** MDP1 タンパクのマウス T 細胞 エピトープの解析/ Characterization of murine T-cell epitopes in mycobacterial DNA-binding protein 1. 第38回日本免疫学会総会 (京都、12月)
 - 8) Otsuka, A., **I. Matsunaga,** T. Komori, K. Tomita, Y. Toda, T. Manabe, Y. Miyachi, and **M. Sugita.** Eosinophilic skin reactions to glycolipids in mycobacterial infection represent a novel form of delayed-type hypersensitivity. 2008. The International Investigative Dermatology 2008. (Kyoto, Japan, 5月).
 - 9) **Sugita, M.** Eosinophilic skin hypersensitivity to glycolipids in mycobacteria-infected guinea pigs. 2008. 43rd Tuberculosis and Leprosy Research Conference. (Baltimore, MD, USA, 7月).
 - 10) Otsuka, A. **I. Matsunaga,** Y. Miyachi, and **M. Sugita.** Eosinophilic skin reactions to glycolipids define a novel form of hypersensitivity in mycobacterial infection. 2008. 第38回日本免疫学会総会 (京都、12月).
 - 11) **松永 勇、中 崇、加藤久美子、中尾瞳、大塚篤司、矢野郁也、杉田昌彦.** 2008. ミコール酸転移酵素による脂質 T 細胞抗原の生合成. 第81回日本生化学会総会 (神戸、12月).
 - 12) 甲斐雅規、前田百美、福富康夫、**宮本友司、向井 徹、牧野正彦.** 2008. らい菌由来免疫原性タンパク、MMP-II を用いた血清診断. 第81回日本ハンセン病学会総会・学術大会 (熊本、5月).
 - 13) 向井 徹、和泉眞藏、Teky Budiawan、**宮本友司、Cita Rosita、Indropo Agusni、松岡正典、牧野正彦.** 2008. 常温輸送臨床検体の LAMP 法によるらい菌遺伝子検出. 第81回日本ハンセン病学会総会・学術大会 (熊本、5月).
 - 14) **Miyamoto, Y.,** Mukai, T., Maeda, Y., Makino, M. 2008. Characterization of the glycopeptidolipid biosynthesis in *Mycobacterium avium* complex serovar 8. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 43rd Tuberculosis and Leprosy Research Conference. (Baltimore, USA, 7月)
 - 15) 右藤智啓、内嶋雅人、永田 年、辻村邦夫、**小出幸夫.** 2009. 結核菌の Heat-shock protein 70 (HSP70) を結核菌抗原 MPT51 に結合させた分子融合型 DNA ワクチンは抗原特異的 T 細胞を効率よく誘導する. 第82回日本細菌学会総会 (名古屋、3月発表予定).
 - 16) 内嶋雅人、永田 年、辻村邦夫、**小出幸夫.** 2009. ケモカイン融合型 DNA ワクチンにより誘導される抗原特異的 CD8+および CD4+T 細胞の解析. 第82回日本細菌学会総会 (名古屋、3月発表予定).
 - 17) 瀬戸真太郎、**小出幸夫.** 2009. 結核菌によるファゴソーム局在性 Rab GTPase の局在変化とファゴリソーム形成阻害機構の解析. 第82回日本細菌学会総会 (名古屋、3月発表予定).
 - 18) 永田 年、鈴木大介、辻村邦夫、**小出幸夫.** 2008. DNA ワクチンを用いた結核菌低分子量分泌蛋白のマウス T 細胞エピトープの同定. 第82回日本細菌学会総会 (名古屋、3月発表予定).
 - 19) 鈴木大介、永田 年、辻村邦夫、**松本壮吉、小出幸夫.** 2008. DNA ワクチンを用いた *Mycobacterium*

- DNA-binding protein 1 (MDP1) のマウス T 細胞エプトープの同定. 第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月発表予定) .
- 20) Seto, S., and Y. Koide. 2009. *Mycobacterium tuberculosis* modulates the network of Rab GTPases in attenuation of phagosome maturation. Keystone symposium. (Keystone, USA, 1 月)
- 21) Nagata, T., L.-X. Wang, and Y. Koide. 2008. Identification of HLA-DR4-restricted T-cell epitope on MPT51 protein, a major secreted protein derived from *Mycobacterium tuberculosis* using MPT51 overlapping peptides screening. DNA Vaccines 2008. (Las Vegas, USA, 12 月)
- 22) Suzuki, D., T. Nagata, S. Matsumoto, and Y. Koide. 2008. Characterization of murine T-cell epitopes on mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1). DNA Vaccines 2008. (Las Vegas, USA, 12 月)
- 23) Tsujimura, K., Y. Ikehara, T. Nagata, Y. Koide, and N. Kojima. 2008. Effective induction of anti-tumor immune responses with oligomannose-coated liposomes targeting to intraperitoneal macrophages. Vaccine 2nd Global Congress. (Boston, USA, 12 月)
- 24) Suzuki, D., T. Nagata, S. Matsumoto, and Koide Y. 2008. Characterization of murine T-cell epitopes in Mycobacterial DNA-binding protein 1. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 (京都、12 月) .
- 25) Uto, T., M. Uchijima, T. Nagata, K. Tsujimura, and Y. Koide. Genetic fusion of Heat-shock protein 70 to a mycobacterial antigen enhances the antigen-specific T cell responses. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 (京都、12 月) .
- 26) Uchijima, M., T. Nagata, K. Tsujimura, K. Shibata, and Y. Koide. Analysis of antigen-specific CD8+ and CD4+ T-cell responses induced by MIP-1 α -MPT51 fusion DNA vaccination. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会 (京都、12 月) .
- 27) 瀬戸真太郎、小出幸夫. 2008. 結核菌感染マクロファージにおける Rab GTPase の網羅的局在解析. 第 91 回細菌学会関東支部総会 (千葉、10 月) .
- 28) Seto, S., and Y. Koide. 2008. *Mycobacterium tuberculosis* modulates the network of Rab GTPases to inhibit phagolysosome biogenesis in macrophage. 第 8 回あわじ感染症・免疫フォーラム (淡路、9 月) .
- 29) Seto, S., and Y. Koide. 2008. Live *Mycobacterium tuberculosis* inhibits phagolysosome biogenesis in macrophages by modulating localization of Rab GTPase proteins on its phagosomes. 43rd US-Japan conference on Tuberculosis and Leprosy. (Baltimore, USA, 7 月)
- 30) Maekura, R., S. Kitada, T. Hiraga, K. Yoshimura, Y. Tateisi, H. Hashimoto, and K. Fushitani. 2008 Long-term survival of patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease (MAC-PD). 2008 Annual Congress of European Respiratory Society (Berlin, Germany, 10 月)
- 31) 岡 真優子、高塚正樹、尾関百合子、吉村満美子、小林和夫、松本壮吉. Mycobacterial DNA-binding protein-1 の新機能-鉄の酸化活性と貯蔵性-. 第 7 回感染症沖縄フォーラム 2009 年 2 月 沖縄
- 32) 吉村満美子、仁木 誠、岡 真優子、尾関百合子、原田 誠、田丸亜貴、立石善隆、西内由紀子、小林和夫、松本壮吉抗酸菌の休眠誘導と遺伝子発現解析. 第 7 回感染症沖縄フォーラム 2009 年 2 月 沖縄
- 33) 立石善隆、岡 真優子、西内由紀子、吉村満美子、小林和夫、前倉亮治、松本壮吉. 急速な臨床経過に合致した高

- 病原性 MAC 菌株の同定-臨床病態と細菌学的病原性との関連. 第 7 回感染症沖縄フォーラム 2009 年 2 月 沖縄
- 34) 松本壮吉. Tuberculosis, from biology to development of control strategies. 第 82 回日本細菌学会総会 2009 年 3 月 名古屋
- 35) 立石善隆、平山幸雄、尾関百合子、西内由紀子、吉村満美子、小林和夫、松本壮吉. 2009. 抗酸菌感染症研究における新たな視点(ワークショップ 15). 急速な臨床経過に合致した高病原性 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 菌株の同定. 日本細菌学会雑誌、64 : 93、2009. 第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月).
- 36) 平山幸雄、吉村満美子、尾関百合子、菅原 勇、小林和夫、松本壮吉. 2009. 抗酸菌感染症研究における新たな視点(ワークショップ 15). 結核菌の増殖に対するヒアルロン酸の作用. 日本細菌学会雑誌、64 : 93、2009. 第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月).
- 37) 西内由紀子、松本壮吉、立石善隆、鈴木定彦. 生活環境に分布する *Mycobacterium avium* complex と臨床分離株の多型解析. 第 82 回日本細菌学会総会 2009 年 3 月 名古屋
- 38) 藤原永年、中田 登、中 崇、水野 浄子、合田麗奈、牧野正彦、吉村満美子、松本壮吉、前田伸司. *Mycobacterium intracellulare* 由来血清型 7,12,13 型糖ペプチド脂質の構造類似性とオリゴ糖解析. 第 82 回日本細菌学会総会 2009 年 3 月 名古屋
- 39) 岡 真優子、小林和夫、松本壮吉. 2009. 結核菌感染マクロファージにおける hypoxia-inducible factor-1alpha の作用機構. 日本細菌学会雑誌、64 : 190、2009. 第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月).
- 40) 鈴木大介、永田 年、辻村邦夫、松本壮吉. DNA ワクチンを用いた *Mycobacterium* DNA-binding protein 1(MDP1)のマウス T 細胞エピトープの同定. 第 82 回日本細菌学会総会 2009 年 3 月 名古屋
- 41) 仁木 誠、吉村満美子、小林和夫、松本壮吉. 2009. 抗酸菌の薬剤感受性における MDP1 の調節機構の解析. 日本細菌学会雑誌、64 : 192、2009. 第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月).
- 42) 尾関百合子、原田 誠、西内由紀子、山本三郎、小林和夫、松本壮吉. 2009. 抗結核薬スクリーニング系の確立と実践. 日本細菌学会雑誌、64 : 193、2009. 第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月).
- 43) 田丸亜貴、松本壮吉. 集団感染事例における VNTR 型と IS6110-RFLP パターンの比較. 第 84 回日本結核病学会総会 2009 年 5 月 札幌
- 44) 田丸亜貴、河原隆二、松本壮吉、鈴木定彦. MLPA 法による多剤耐性結核菌の検出. 第 84 回日本結核病学会総会 2009 年 5 月 札幌
- 45) 西内由紀子、田栗貴博、松本壮吉、立石善隆、北田清悟、田丸亜貴、鈴木定彦、前倉亮治. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症患者由来 *M. avium* と豚由来 *M. avium* の血清型比較. 第 84 回日本結核病学会総会 2009 年 5 月 札幌
- 46) Osada-Oka, M., M. Takatsuka, E. Sato, Y. Ozeki, M. Yoshimura, M. Inoue, K. Kobayashi, S. Matsumoto. A ferritin superfamily-like protein in mycobacteria. THE 9TH AWAJI INTERNATIONAL FORUM. 2009 年 9 月 淡路島
- 47) 松本壮吉. 気道ヒアルロン酸を利用した、結核菌の感染と増殖のストラテジー. 第 50 回日本熱帯医学学会大会 2009 年 10 月 沖縄
- 48) 尾関百合子、菅原 勇、岡 真優子、小林和夫、松本壮吉. 結核菌感染における制御性 T 細胞の役割検討. 第 62 回日本細菌学会関西支部総会 2009 年 11 月 大阪

- 49) 平山幸雄、吉村満美子、尾関百合子、田丸亜貴、小倉 壽、小林和夫、松本壮吉。抗酸菌は宿主ヒアルロン酸を利用して細胞外増殖を行う。第 62 回日本細菌学会関西支部総会 2009 年 11 月 大阪
- 50) 吉村満美子、仁木 誠、立石善隆、小林和夫、松本壮吉。休眠時における抗酸菌の遺伝子発現解析。第 62 回日本細菌学会関西支部総会 2009 年 11 月 大阪
- 51) 岡 真優子、今岡 進、小林和夫、松本壮吉。低酸素状態での HIF-1 α 安定化におけるグルコースの作用機構。第 32 回日本分子生物学会年会 2009 年 12 月 横浜
- 52) Sugita, M. Mycolyltransferase-mediated glycolipid exchange in mycobacteria. 2009. Forty-four Tuberculosis and Leprosy Research Conference. (福岡, 7 月).
- 53) 松永 勇、中尾 瞳、森田大輔、杉田昌彦。2008. らい菌のミコール酸転移酵素によるミコール酸糖脂質の産生。第 82 回日本生化学会総会 (神戸、12 月)。
- 54) 宮本友司、向井 徹、中 崇、甲斐雅規、前田百美、矢野郁也、牧野正彦。2009. *Mycobacterium avium* complex における glycopeptidolipid 生合成遺伝子群の転写制御解析。第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月)。
- 55) 甲斐雅規、藤原永年、宮本友司、向井徹、矢野郁也、牧野正彦。2009. BCG 菌のミコール酸サブクラス合成遺伝子の解析。第 82 回日本細菌学会総会 (名古屋、3 月)。
- 56) 向井 徹、宮本友司、前田百美、牧野正彦。2009. らい菌蛋白調整に用いる発現用プロモーターの同定。第 82 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 (出雲、5 月)
- 57) 前田百美、M. Hatta、R. M. Yadi、M. Sabir、N. Tandirogang、L. M. M. Rusyati、甲斐雅規、向井 徹、宮本友司、福富康夫、牧野正彦。2009. Major Membrane Protein-II を用いた血清診断法。第 82 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 (出雲、5 月)
- 58) Miyamoto, Y., and M. Makino. 2009. Biosynthesis of serovar 4-specific glycopeptidolipid from *Mycobacterium avium* Complex. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 44th Tuberculosis and leprosy Research Conference (福岡, 7 月)
- 59) Seto, S., K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Proteomic analysis revealed the interaction of *Mycobacterium tuberculosis* phagosome with ER. 第 83 回日本細菌学会 (横浜、3 月)。
- 60) Nagata, T., G. Eweda, D. Suzuki, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Identification of murine T-cell epitopes on low-molecular-mass secreted proteins of *Mycobacterium tuberculosis*. 第 83 回日本細菌学会 (横浜、3 月)。
- 61) Nagata, T., G. Eweda, D. Suzuki, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Identification of murine T-cell epitopes on low-molecular-mass secreted proteins of *Mycobacterium tuberculosis*. 第 83 回日本細菌学会 (横浜、3 月)。
- 62) Yamamura, Y., S. Seto, M. Uchijima, H. Hodumi, T. Nagata, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Immune responses against latency-associated antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. 第 83 回日本細菌学会 (横浜、3 月)。
- 63) Uto, T., M. Uchijima, S. Seto, T. Nagata, T. Suda, K. Chida, H. Nakamura, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Genetic fusion of *Mycobacterium tuberculosis* heat shock protein 70 to a mycobacterial antigen MPT51 augments the antigen-specific T cell responses. 第 83 回日本細菌学会 (横浜、3 月)。
- 64) Yamamura, Y., S. Seto, M. Uchijima,

- H. Hodumi, T. Nagata, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Immunogenicity of dormancy-related antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. DNA vaccine 2010. (New Orleans, U.S.A., 3月)
- 65) Eweda, G, D. Suzuki, T. Nagata, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2010. Identification of murine T-cell epitopes on low-molecular-mass secreted proteins (CFP11, CFP17, and TB18.5) of *Mycobacterium tuberculosis* with DNA immunization. DNA vaccine 2010. (New Orleans, U.S.A., 3月)
- 66) Yamamura, Y., S. Seto, M. Uchijima, H. Hodumi, T. Nagata, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2009. Immunogenicity of latency-associated antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. 第39回日本免疫学会総会・学術集会。(大阪、12月)
- 67) 瀬戸真太郎、辻村邦夫、小出幸夫. 2009. 結核菌ファゴソームのプロテオミクスによる分子解剖. 第92回日本細菌学会関東支部総会。(東京、11月).
- 68) Uto, T., M. Uchijima, S. Seto, T. Nagata, T. Suda, K. Chida, H. Nakamura, K. Tsujimura, and Y. Koide. 2009. Genetic fusion of heat-shock protein 70 to a mycobacterial antigen enhances the antigen-specific T cell responses. Vaccine 3rd Global Congress. (Singapore, Singapore, 10月).
- 69) Seto, S. and Y. Koide. 2009. Alternative localization of Rab GTPases to phagosome containing *Mycobacterium tuberculosis* in inhibition of phagolysosome biogenesis. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 44th Tuberculosis and Leprosy Research Conference. (東京、11月).
- 70) 立石善隆、岡 真優子、西内由紀子、小林和夫、前倉亮治、松本壮吉、感染マクロファージにおけるサイトカイン発現パターンの差異からみた肺 MAC 症の重症化機序の解明. 第8回感染症沖縄フォーラム 2010年2月沖縄
- 71) 岡 真優子、平山幸雄、立石善隆、小林和夫、前倉亮治、松本壮吉. 潜在性結核菌に対する液性免疫応答の解析. 第8回感染症沖縄フォーラム 2010年2月 沖縄
- 72) 尾関百合子、菅原 勇、岡 真優子、小林和夫、松本壮吉. 結核菌感染における制御性T細胞の関与. 第83回日本細菌学会総会 2010年3月 横浜
- 73) 岡 真優子、平山幸雄、立石善隆、小林和夫、松本壮吉. 潜在性結核の診断法の確立に向けた臨床への橋渡し研究; 第1報. 第83回日本細菌学会総会 2010年3月 横浜
- 74) 西内 由紀子、松本壮吉、立石善隆. 生活環境由来 *Mycobacterium avium* complex の遺伝子多型解析. 第83回日本細菌学会総会 2010年3月 横浜
- 75) Matsumoto, S. Molecular mechanisms of latent tuberculosis infection (LTBI) and development of diagnosis of LTBI. 第3回日中科学フォーラム. 2010年3月 中華人民共和国湖北省武漢市
- 76) Kobayashi, K. Strategies to combat tuberculosis in Japan. Scientific obstacles to control tuberculosis. 第3回日中科学フォーラム. 2010年3月 中華人民共和国湖北省武漢市
- 77) 松本壮吉. 抗酸菌感染症における感染制御の進歩. 第84回日本感染症学会総会 2010年4月 東京
- 78) 松本壮吉. 結核菌の長生きのメカニズム; 休眠現象と潜在性結核. 第27回東海薬物治療研究会 2010年5月 名古屋
- 79) Matsumoto, S. Mycobacteria exploit host hyaluronan for efficient extracellular replication, Sohkiichi Matsumoto, International Society for Hyaluronan Sciences 8th International Conference on Hyaluronan 2010.

- 2010年6月 京都
- 80) **松本杜吉**. 結核菌の気道ヒアルロン酸を利用した感染と生体内増殖. 第22回微生物シンポジウム 2010年9月大阪
- 81) Ozeki, Y., I. Sugawara, T. Udagawa, H. Hisaeda, **K. Kobayashi**, and **S. Matsumoto**. Transient role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Japan. 2010年8月 神戸
- 82) **Osada-Oka, M.**, M. Takatsuka, **K. Kobayashi**, **S. Matsumoto**. A histone-like protein of mycobacteria possesses ferritin superfamily protein-like activities: ferric iron storage and ferrous iron oxidation. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity 2010年9月淡路島
- 83) **Osada-Oka, M.**, Y. Hirayama, **S. Kitada**, Y. Tateishi, **R. Maekura**, H. Sugimura, **Y. Koide**, **K. Kobayashi**, **S. Matsumoto**. Clinical practice for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. 14th International Conference on Emerging Infectious Diseases (EID) in the Pacific Rim: 2010年10月 Malaysia
- 84) **大原直也**、山本三郎、瀧井猛将、**藤原永年**、前山順一、**小林和夫**. 2010. DNA マイクロアレイを用いた BCG Tokyo 172-I に存在するサブポピュレーションの遺伝子発現の比較検討. 結核、85 : 407、2010. 第85回日本結核病学会総会 (京都、5月) .
- 85) **Sugita M.** 2010. Mycolyltransferase from *Mycobacterium leprae* excludes mycolate-containing glycolipid substrates. 45th Tuberculosis and Leprosy Research Conference. (Boston, MA, U.S.A., 7月).
- 86) **杉田昌彦**. 2010. ミコール酸含有糖脂質の生合成と免疫認識～抗酸菌バイオロジーの新たな世界～ 第85回日本結核病学会 (京都、5月)
- 87) **杉田昌彦**. 2010. 結核菌脂質を標的とした新しい免疫応答 第53回日本感染症学会中日本地方会学術集会 (京都、10月)
- 88) 甲斐雅規、松岡正典、**宮本友司**、牧野正彦. 2010. 次世代シーケンス解析によるらい菌株のゲノム配列比較. 第83回日本ハンセン病学会総会・学術大会 (鹿児島、5月).
- 89) 向井 徹、松岡正典、前田百美、**宮本友司**、福富康夫、牧野正彦. 2010. 抗酸菌ファージプロモーターによるらい菌の蛍光蛋白発現. 第83回日本ハンセン病学会総会・学術大会 (鹿児島、5月).
- 90) **Miyamoto, Y.** and M. Makino. 2010. Characterization of the glycopeptidolipid biosynthesis in *Mycobacterium avium* complex serovar 20. U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program. 45th Tuberculosis and Leprosy Research Conference. (Boston, United States of America、7月)
- 91) 瀬戸真太郎、辻村邦夫、**小出幸夫**. 2010. プロテオミクスによる結核菌ファゴソームにおける小胞輸送機構の解析. 第93回日本細菌学会関東支部総会 (東京、10月) .
- 92) **Koide, Y.**, S. Seto, and K. Tsujimura. 2010. Proteomic analysis reveals the interaction of endoplasmic reticulum with the phagosome containing *Mycobacterium tuberculosis*. 45th US-Japan Conference on Tuberculosis and Leprosy. (Boston, USA, 7月)
- 93) Yamamura, Y., S. Seto, M. Uchijima, K. Tsujimura, and **Y. Koide**. 2010. Immune responses against dormancy-associated antigens of *Mycobacterium tuberculosis* in DNA-vaccinated mice. 45th US-Japan Conference on Tuberculosis and Leprosy. (Boston, USA, 7月)
- 94) 瀬戸真太郎、辻村邦夫、**小出幸夫**. 2010. イメージ解析とプロテオミクスによ

- る結核菌ファゴソームの分子解剖. 第 85 回結核病学会総会 (京都、5 月) .
- 95) **Kitada, S.**, A. Levin, M. Hiserote, B.J. Clark, R.J. Harbeck, K.A. Lichtenstein, C.A. Czaja, G.A. Huitt, S.H. Kasperbauer, C.M. Perez-Velez, C.L. Daley. 2010. Serodiagnosis of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease in the United States. American Thoracic Society International Conference (New Orleans LA, USA, 5 月)
- 96) 上浪 健、北田清悟、好村研二、各務慎一、立石善隆、元根正晴、三木真理、三木啓資、平賀通、前倉亮治. 2010. 長期にわたり経過観察し得た肺 MAC 症の臨床的検討. 第 50 回日本呼吸器学会学術講演会(京都、4 月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) 出願番号：特願 2008-172640、発明者：山本 法明、松本 杜吉、発明の名称：MDP1 による微生物を凝集および／または沈殿させる方法、出願人：コニカミノルタホールディングス株式会社、公立大学法人大阪市立大学、出願日：2008 年 7 月 1 日
- 2) 出願番号：特願 2008-277012、発明者：松本 杜吉、山本 法明、発明の名称：MDP1 を用いた炭水化物を有する物質の分離方法 出願人：コニカミノルタホールディングス株式会社、出願日：2008 年 10 月 28 日
- 3) 出願番号：PCT/JP2009/061819、発明者：山本法明、松本杜吉。発明の名称：MDP1 による微生物を凝集および／または沈殿させる方法、発明の名称：出願人：コニカミノルタホールディングス株式会社、出願日：2009 年 6 月 29 日

2. 実用新案登録 特になし

3. その他 特になし