

*PCR assay: differentiation of Congo Basin and West African MPXV strains. Jpn J Infect Dis. 2008 Mar;61(2):140-2.*

41. Maeda K, Hondo E, Terakawa J, Kiso Y, Nakaichi N, Endoh D, Sakai K, Morikawa S, Mizutani T. Isolation of novel adenovirus from fruit bat (*Pteropus dasymallus yayeyamae*). *Emerg Infect Dis.* 2008 Feb;14(2):347-9.
42. Saijo M, Suzutani T, Mizuta K, Kurane I, Morikawa S. Characterization and susceptibility to antiviral agents of herpes simplex virus type 1 containing a unique thymidine kinase gene with an amber codon between the first and the second initiation codons. *Arch Virol.* 2008;153(2):303-14.

・ 平成 25 年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規公募課題の応

募状況

動物由来感染症の対応に関する研究 (25180901)

現在、国内で分離・同定できないウイルス性出血熱等の診断等の対応方法に関する研究 (H22-新興一般-006)

研究代表者: 森川 茂(国立感染症研究所)  
研究分担者: 高田礼人、有川二郎(北大)、遠藤大二(酪農大)、甲斐知恵子(東大)、西條 政幸、新井智、谷英樹(国立感染症研究所)、水谷哲也(東京農工大)、安田二郎(長崎大)

最近のウイルス性出血熱や新興ウイルス感染症等

- 新型・新種のウイルスによるウイルス性出血熱等の発生
  - 新種の旧世界アレナウイルスによるウイルス性出血熱の発生(ザンビア・南ア2008 / Lujo virus)
  - 新種の新世界アレナウイルスによる南米出血熱の発生(ボリビア2007, Chapare virus)
  - 新型(新種)のエボラウイルスの出現(ウガンダ2007-8, Bundibugyo ebolavirus)
  - 新種のフィロウィルスがユビナゴウモリから発見(スペイン2011, Lloivi virus)
- 想定されない動物からの危険なウイルスの検出
  - ブタのエボラウイルス感染(2008-2009)
  - アジア諸国やアフリカでオオコウモリに広くヘニパウイルスが検出された
  - サルのジステンパーウイルス感染症が発生した(中国2006, 日本2008)
  - 多くの食虫類からのハンタウイルスの検出

研究概要

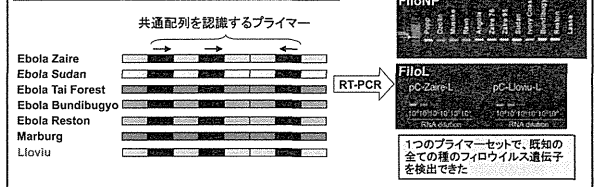
診断法の開発・改良と疫学的解析

- 1) 新種のエボラウイルスと新種のアレナウイルスの診断法の整備
- 2) 南米ハンタウイルス、食虫目ハンタウイルスの診断法の整備
- 3) 新興ボククスウイルス、食虫目ハンタウイルスの国内の動物の感染の実態解明
- 4) 変異ウイルス・新種ウイルス・新興ウイルスに対応可能な遺伝子検出法の改良

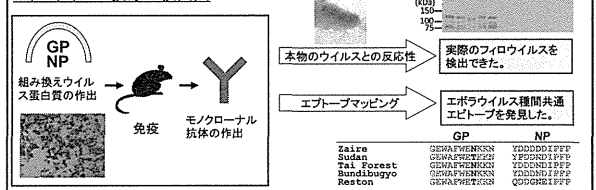
宿主域拡大・病原性獲得のメカニズムの解明

- 1) サルのモルビリウイルス (CDV) のサルへの宿主域拡大の分子機構の解明
- 2) ニパウイルスの病原性の分子機構の解明
- 3) 出血熱ウイルス等の粒子形成・出芽機構の解析とその阻害法開発の基礎研究
- 4) アレナウイルスのレセプターの解析
- 5) ハンタウイルス肺症候群の動物モデル系

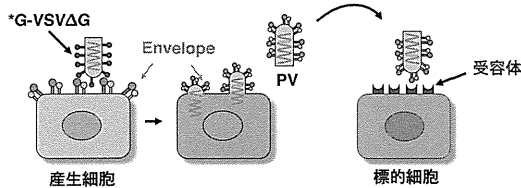
フィロウィルス遺伝子検出のためのRT-PCR法



フィロウィルス抗原の検出法

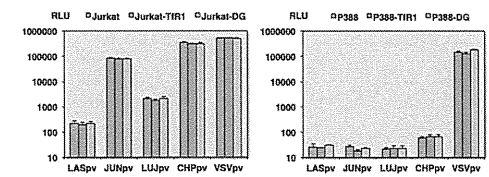


VSVシュドタイプウイルス (pseudotype virus; PV)



特徴  
 > シュドタイプウイルス作製が比較的容易  
 > 操作においても安全性が高い  
 ↓  
 フィロウィルス、アレナウィルス、ハンタウィルスで中和抗体を測定できることが分かった。

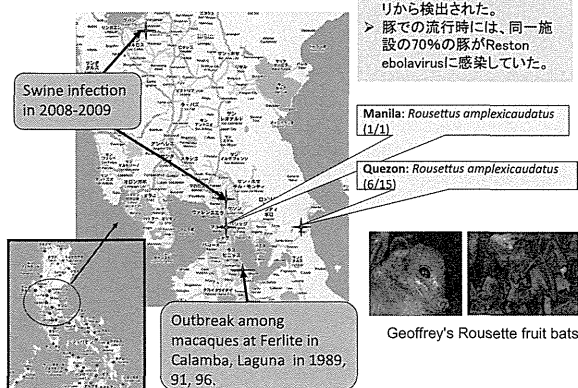
受容体過剰発現リンパ球系細胞でのAREPvの感染性



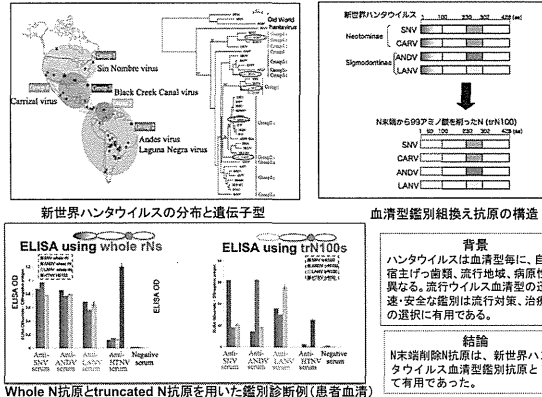
感染感受性の低いリンパ球系細胞においては、既報の受容体核補因子を過剰発現させても感染性は変わらない  
 → トランスフェリン受容体1やジストログリカンだけでは感染が成立しない  
 = 新たな細胞侵入必須受容体が存在することが示唆される

> ChapareウイルスはTfR1を受容体とする

フィリピンにおけるレストンエボラウイルス



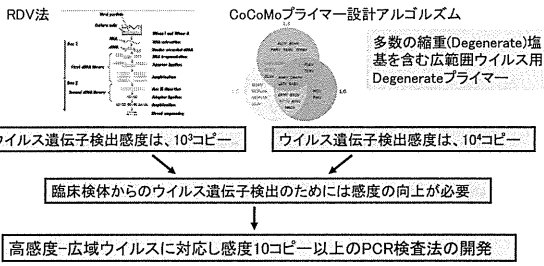
新世界ハンタウイルス血清型鑑別組換え抗原の作成とELISA法への応用



# 新種、新興ウイルスが出現した場合の迅速なウイルス同定法の開発

農学園大学 遠藤大二・東京農工大学 水谷哲也

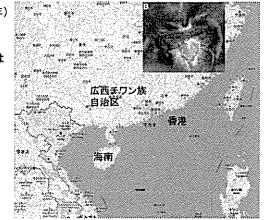
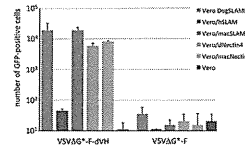
臨床検体から迅速に試料を採取し、ウイルスを高感度で検出する方法の開発



# サルのCDV感染症

顔面紅潮・発疹・化膿性結膜炎

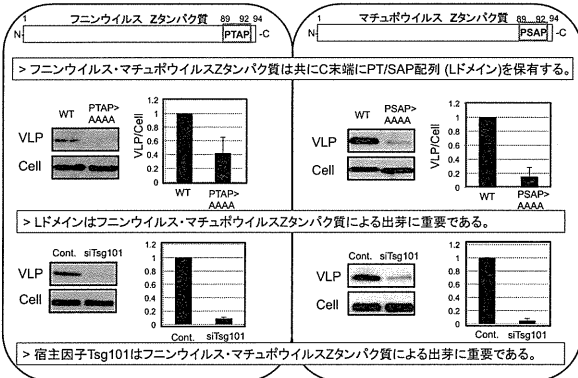
- ニホンザル22頭のコロナーで1頭が発赤、脳炎発症(1989年)
- 中国広西自治区のサル繁殖施設(31,260頭)でアカゲザル10,000頭が発症し4,250頭死亡(2006年)
- 武漢、昆明、北京のサル施設でアカゲザルが発症(北京では12頭/20頭死亡、2008年)
- 中国から日本に輸入したカニクイザルが発症(2008年)



Sun et al. Vet Microbiol 2010 141:374-378  
 Qiu et al. EID 2011 17:1541-3  
 Sakai et al. JVI 2013, 87:1105-14

- CDV CYN07-dV efficiently utilizes monkey SLAM and monkey and human nectin4, while does not utilize human SLAM.
- CDV CYN07-dV showed high virulence in experimentally infected cynomolgus monkeys and excreted progeny viruses in oral fluid and feces.

# 南米出血熱ウイルス (フニン・マチュポウイルス)のZタンパク質による出芽機構解析



- 新種のエボラウイルスやアレンウイルス等による出血熱等の代替え中和試験法を含めた血清診断法の確立
- 新種のエボラウイルスやアレンウイルス等による出血熱やHPS・ハンタウイルス、ニパウイルス等の遺伝子検出法の改良と整備
- 遺伝的多様性の多いアレンウイルス等の検出用 degenerated primerのデザインアルゴリズムの開発、RDV法の改良等による新興ウイルス検出法の改良
- ハンタウイルス、キウウイルスの国内のげっ歯類、食虫類の疫学的調査
- ナイジェリアでのウイルス性出血熱の血清疫学的調査、アジア・アフリカでの動物のエボラウイルス疫学調査
- アケセラー遺伝子欠損症ニパウイルスの複製、ニパウイルスの遺伝子複製機構
- アロウイルス、アレンウイルス、プニヤウイルス等の出芽に関与する細胞因子の解明
- 新種のアレンウイルスLujjoの細胞侵入機構の解明
- HPS発症動物モデルの開発と発症機構の解明、サルのCDV感染症の発生機構の解明

現在、国内で分類・同定できないウイルス性出血熱・新興ウイルス感染症等の診断等の整備と新興ウイルス同定法の開発と応用

日本子国立公費でのHPS流行時に発症した日本人に類似症候が出たときの検査を特快検査体制より色濃くされた

現在、国内で分類・同定できないウイルス性出血熱等に対する予防・治療法の開発につながる成果

## 平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：結核等抗酸菌感染症における生体防御及び抗菌制御を介した治療予防法の開発戦略

課題番号：H22-新興一般-007

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：牧野正彦

所属研究機関：国立感染症研究所

所属部局：感染制御部

職名：部長

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 48,000,000 円 2年目 43,680,000 円 3年目 39,705,000 円 計 131,385,000 円

### I. 研究の意義

- (1) 潜伏感染結核菌の再活性化を診断するバイオマーカーがない。アウトブレイク誘導菌の診断法がない
- (2) 自然免疫系の活性制御による結核菌感染制御法が確立されていない
- (3) 結核菌の宿主免疫応答制御機構が不明で、新規予防法・治療法の開発を妨害している
- (4) 新規結核ワクチンの開発に必須な長期生存型 CTL 分化誘導機序が未解明
- (5) 成人肺結核を含む結核等病原性抗酸菌感染症を的確に予防する方策・ワクチンがない
- (6) 成人肺結核の発症を的確に予防する長期間有用な BCG 非依存性ワクチンが存在しない
- (7) 世界的脅威である多剤耐性結核菌・治療抵抗性非結核性抗酸菌に有効な新規薬剤の開発が必要
- (8) 多剤耐性菌に対する対処法として、抗結核剤以外による治療法が開発されていない

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 宿主由来 miRNA による再燃型結核菌の迅速診断法の開発とアウトブレイク株の迅速診断法開発
- (2) 自然免疫系を有効に活性化し、新規結核感染制御法を確立。迅速な結核菌生体外排除を誘導
- (3) 新規病原性因子の機能解析。結核菌抵抗性と宿主感染防御応答の分子制御機序を解明
- (4) 未感作 CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞を同時に活性化し、記憶型 T 細胞及び抗酸菌殺戮性実効型 T 細胞を効率的に産生し肺結核を的確に予防する初回免疫ワクチンの開発
- (5) 結核菌 Th1 偏性による機能的 CTL 分化誘導の分子機序解明。長期生存記憶型 CTL を産生性新規結核追加免疫ワクチン開発戦略の樹立。個体の免疫学的背景に依存しないユニバーサルワクチンの開発
- (6) 多剤耐性結核症や非結核性抗酸菌症に有効な新しい作用機序による新規抗結核薬の開発

### III. 3年間の研究成果

・研究代表者（牧野正彦）

- (1) MMP-II-HSP70 連結遺伝子をウレアーゼ欠損コンピナント BCG に導入した新規コンピナント BCG (DHTM) はメモリー T 細胞を効率的に産生し、親 BCG に比し効率的に結核菌の肺内増殖を抑制
- (2) DHTM に改良を加えるため、活性化結核菌に発現する Cys0 を MMP-II-HSP70 に連結し BCG に組みませたコンピナント BCG は、記憶 T 細胞をポリクローナルにマウス生体内で産生

・研究分担者（柴山恵吾）

- (1) 新規抗結核薬の標的分子である結核菌由来新規ヌクレオチド加リン酸分解酵素の立体構造を

決定し、機能と構造の相関を明らかにした。新規薬剤候補となるリード化合物を複数同定

・研究分担者（田村敏生）

(1) Th1 ペプチドは CTL の活性化に必須であり、IFN- $\gamma$  を産生性 CTL 活性化誘導性ヘルパーT 細胞と樹状細胞活性化を誘導する IL-17F 産生性ヘルパーT 細胞の 2 亜集団への分化を誘導

・研究分担者（星野仁彦）

(1) アウトブレイク株や薬剤耐性株は、標準結核菌株と異なる miRNA 発現パターンを示した

・研究分担者（河村伊久雄）

(1) PD-1 経路は抗 BCG 免疫応答を抑制する一方、抗結核免疫応答を増強し相反する反応を誘導

(2) PPE37 はマクロファージのサイトカイン産生を抑制し、感染の成立に寄与した

・研究分担者（竹田潔）

(1) 結核菌細胞膜の透過性亢進を誘導する SLPI は結核菌感染初期に働き結核菌を殺戮。SLPI は自然免疫を介した免疫療法剤となる

(2) AIM2 欠損マウス、リポカリン 2 欠損マウス、SLPI 欠損マウスは結核感染に高感受性を示した

#### **IV. 今後考えられる新たな課題**

(1) アウトブレイク薬剤耐性に関与する miRNA の同定

(2) 双方性機構を有する PD-1 シグナルを効率的にコントロールし効率的結核発症予防方策の開発

(3) AIM2、リポカリン 2、SLPI による結核感染制御機構の分子生物学的解析

(4) これまで作製したリコンビナント BCG に種々の改良を加え、最も効果ある BCG を選定。導入遺伝子の脱落を防ぎ安定供給へ繋げる

(5) 新規リコンビナント BCG のワクチン効果をマウス及びサルを用いた検討と安全性の検討

(6) IL-17F を効率的に産生する BCG 非依存性結核ワクチンの開発

(7) 末梢血単球の IL-17F 産生量と結核ワクチンの成否の相関性の解析

(8) 候補リード化合物の阻害活性・抗菌活性の測定、及び構造最適化を通じ新規薬剤モデルの確立

#### **V. 行政施策への貢献の可能性**

(1) 活動性結核発症高リスク感染者及び薬剤耐性獲得性結核菌感染者の早期診断。高齢者が結核の恐怖から逃れることが可能となり社会福祉に大きな貢献となる

(2) 結核感染に対する自然免疫を標的とした新規治療方策の構築

(3) 新規病原性因子の同定と結核菌宿主免疫応答抵抗性機序解明を通じ新規結核対策方策の樹立

(4) 新規 BCG 作出による抗酸菌感染症、特に成人肺結核の発症予防方策の確立

(5) 強い効果と長い作用期間を有す BCG 非依存性追加免疫用結核ワクチンの開発

(6) 結核ワクチンの成否を判定する新たなシステムの開発

(7) 新規抗結核薬の開発により、治療が困難な多剤耐性結核症患者の新しい治療法開発に貢献

#### **VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)**

研究代表者（牧野正彦）

(1) Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, M. Matsuoka, Y. Tsukamoto, and M. Makino. 2010. Enhanced activation of T lymphocytes by urease-deficient recombinant *Bacillus Calmette-Guérin* producing heat shock protein 70-major membrane protein-II fusion protein. *J. Immunol.*, 185: 6234-6243.

(2) Tsukamoto, Y., M. Endoh, T. Mukai, Y. Maeda, T. Tamura, M. Kai, and M. Makino. 2011. Immunostimulatory activity of major membrane protein II from *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin.*

Vaccine Immunol., 18: 235–242.

- (3) Maeda, Y., T. Tamura, Y. Fukutomi, T. Mukai, M. Kai, and M. Makino. 2011. A lipopeptide facilitate induction of *Mycobacterium leprae* killing in host cells. PLoS Negl. Trop. Dis., 5: e1401.

研究分担者 (柴山恵吾)

- (1) Mori, S., K. Shibayama, J. I. Wachino, and Y. Arakawa. 2011. Structural insights into the novel diadenosine 5',5'''-P<sup>1</sup>,P<sup>4</sup>-tetrphosphate phosphorylase from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. J. Mol. Biol., 410: 93–104.

研究分担者 (田村敏生)

- (1) Yahagi, A., M. Umemura, T. Tamura, A. Kariyone, M. D. Begum, K. Kawakami, Y. Okamoto, S. Hamada, K. Oshiro, H. Kohama, T. Arakawa, N. Ohara, K. Takatsu, and G. Matsuzaki. 2010. Suppressed induction of mycobacterial antigen-specific Th1-type CD4<sup>+</sup> T cells in the lung after pulmonary mycobacterial infection. Int. Immunol., 22: 307–318.
- (2) Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, M. Matsuoka, Y. Tsukamoto, and M. Makino. 2010. Enhanced activation of T lymphocytes by urease-deficient recombinant BCG producing heat shock protein 70-major membrane protein-II fusion protein. J. Immunol., 185: 6234–6243.
- (3) Tsukamoto, Y., M. Endoh, T. Mukai, Y. Maeda, T. Tamura, M. Kai, and M. Makino. 2011. Immunostimulatory activity of major membrane protein II from *Mycobacterium tuberculosis*. Clin. Vaccine Immunol., 18: 235–242.

研究分担者 (星野仁彦)

- (1) Kobayashi, H., A. Nolan, B. Naveed, Y. Hoshino, L. Segal, Y. Fujita, W. N. Rom, and M. D. Weiden. 2011. Neutrophils Activate Alveolar Macrophages by producing Caspase-6 Mediated Cleavage of Interleukin-1 Associated Kinase-M (IRAK-M). J. Immunol., 186: 403–410.
- (2) Ariga H, H. Nagai, A. Kurashima, Y. Hoshino, S. Shoji, and Y. Nakajima. 2011. Stratified Threshold Values of QuantiFERON Assay for Diagnosing Tuberculosis Infection in Immunocompromised Populations. Tuberculosis Research and Treatment, 2011: 940642.

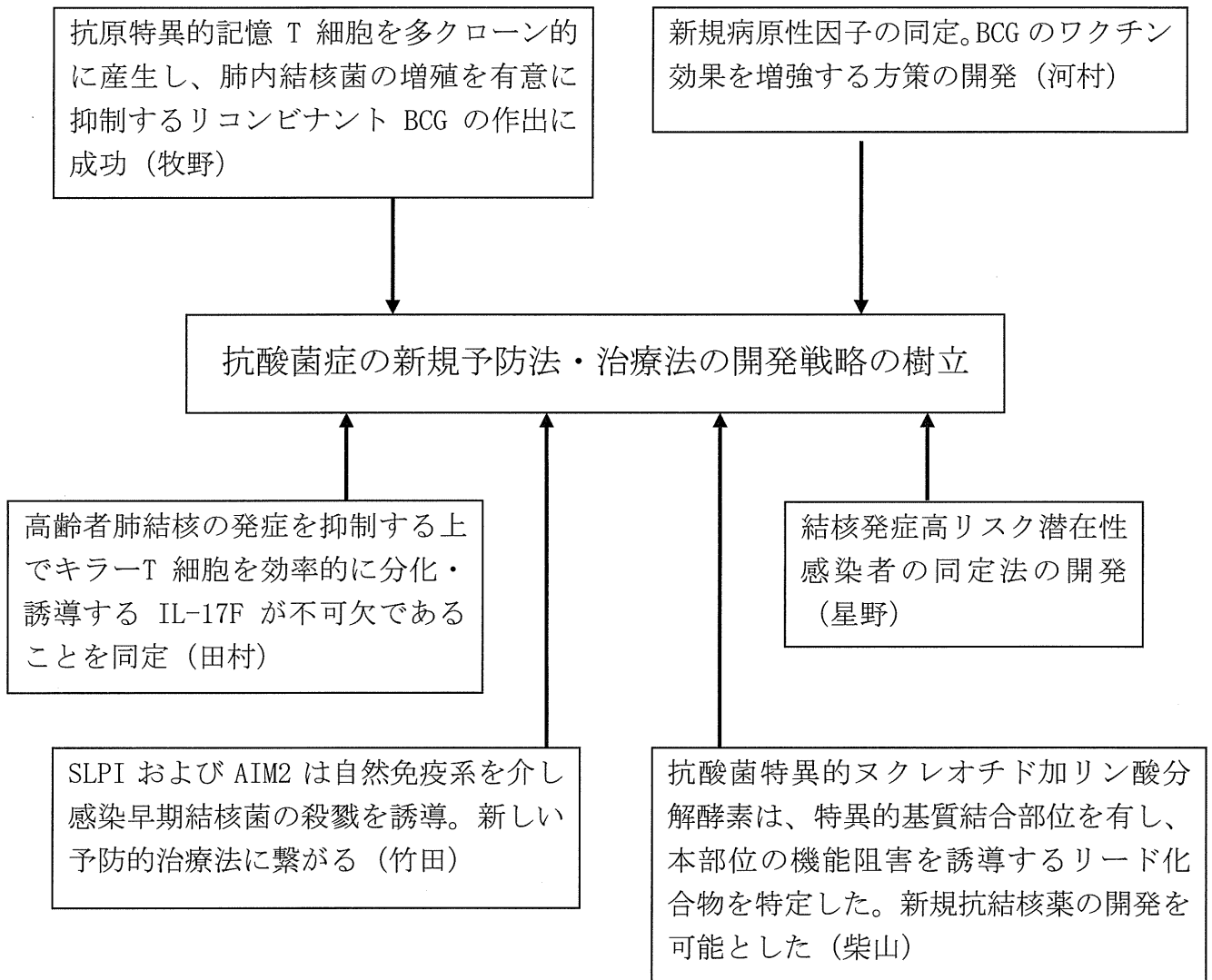
研究分担者 (河村伊久雄)

- (1) Sakai S, I. Kawamura, T. Okazaki, K. Tsuchiya, R. Uchiyama, and M. Mitsuyama. 2010. PD-1-PD-L1 pathway impairs Th1 immune response in the late stage of infection with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin. Int. Immunol., 22: 915–925.
- (2) Daim S, I. Kawamura, K. Tsuchiya, H. Hara, T. Kurenuma, Y. Shen, S. R. Dewamitta, S. Sakai, T. Nomura, H. Qu, and M. Mitsuyama. 2011. Expression of the *Mycobacterium tuberculosis* PPE37 protein in *Mycobacterium smegmatis* induces low tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 production in murine macrophages. J. Med. Microbiol., 60: 582–591.

研究分担者 (竹田潔)

- (1) Saiga, H., S. Kitada, Y. Shimada, N. Kamiyama, M. Okuyama, M. Makino, M. Yamamoto, and K. Takeda. 2012. Critical role of AIM2 in *Mycobacterium tuberculosis* infection. Int. Immunol., 24: 637–644.
- (2) Saiga, H., Y. Shimada, and K. Takeda. 2011. Innate immune effectors in mycobacterial infection. Clin. Dev. Immunol., 347594.

**Ⅶ. Ⅲ (3年間の研究成果)の概要図等**



## ●研究代表者の研究歴等

### ・過去に所属した研究機関の履歴

- 1987年9月～1990年11月 アメリカ合衆国 National Institutes of Health (Visiting fellow)
- 1991年4月～1994年12月 国立予防衛生研究所、細菌・血液製剤部(研究員)
- 1995年1月～2000年3月 鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター(助教授)
- 2000年4月～2009年3月 国立感染症研究所ハンセン病研究センター病原微生物部(部長)
- 2009年4月～ 現職

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

- ・ 藤原道夫(新潟大学教授)
- ・ 馬場昌範(鹿児島大学教授)
- ・ 園田俊郎(鹿児島大学教授)
- ・ 渡部久実(琉球大学教授)
- ・ 矢野郁也(日本 BCG 中央研究所所長)
- ・ 高津聖志(東京大学教授)
- ・ Herbert C. Morse III (NIH, Laboratory Chief)
- ・ Patrick J. Brennan (Colorado State University, Professor)
- ・ Stefan H. E. Kaufmann (Max-Planck-Institute for Infection Biology, Director)

### ・主な研究課題

- ・ マウスエイズの発症機構の解明と免疫療法の開発
- ・ HAM/TSP 及び ATL の発症機構の解明と免疫療法の開発
- ・ 抗酸菌感染症の発症機構の解明、生体防御機構の解析並びに診断法・予防法及び免疫療法に関する開発研究

### ・これまでの研究実績

- 1) Degang, Y., T. Akama, T. Hara, K. Tanigawa, Y. Ishido, M. Gidoh, M. Makino, N. Ishii, and K. Suzuki. 2012. Clofazimine modulates the expression of lipid metabolism proteins in *Mycobacterium leprae*-infected macrophages. PLoS Negl. Trop. Dis., in press.
- 2) Nakanaga, K., Y. Hoshino, R. Yotsu, M. Makino, and N. Ishii. 2012. Laboratory procedures for the detection and identification of cutaneous nontuberculous mycobacterial (NTM) infections. J. dermatol., in press.
- 3) Saiga, H., S. Kitada, Y. Shimada, N. Kamiyama, M. Okuyama, M. Makino, M. Yamamoto, and K. Takeda. 2012. Critical role of AIM2 in *Mycobacterium tuberculosis* infection. International Immunology, 24: 637-644.
- 4) Mori, S., R. R. Yotsu, K. Suzuki, M. Makino, and N. Ishii. 2012. Present situation of leprosy in Japan, 2006-2010: Analysis of drug resistance in new registered and relapsed cases by molecular biological methods. J. Dermatol. Sci., 67: 192-194.
- 5) Nakanaga, K., Y. Hoshino, Y. Hattori, A. Yamamoto, S. Wada, K. Hatai, M. Makino, and N. Ishii. 2012. *Mycobacterium pseudoshottsii* isolated from 24 farmed fishes in western Japan. J. Vet. Med. Sci., 74(2): 275-278.



- 6) Nakata, N., M. Kai, and M. Makino. 2012. Mutation analysis of mycobacterial *rpoB* genes and rifampicin resistance using recombinant *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 56(4): 2008–2013.
- 7) Tanigawa, K., D. Yan, A. Kawashima, T. Akama, A. Yoshihara, Y. Ishido, M. Makino, N. Ishii, and K. Suzuki. 2012. Essential role of hormone-sensitive lipase (HSL) in the maintenance of lipid storage in *Mycobacterium leprae*-infected macrophages. *Microb. Pathog.*, 52: 285–291.
- 8) Nakanaga, K., Y. Hoshino, M. Wakabayashi, N. Fujimoto, E. Tortoli, M. Makino, T. Tanaka, and N. Ishii. 2012. *Mycobacterium shigaense* sp. nov., a novel slowly growing scotochromogenic mycobacterium that produced nodules in an erythroderma patient with severe cellular immunodeficiency and a history of Hodgkin's disease. *J. Dermatol.*, 39: 389–396.
- 9) **Maeda, Y., T. Tamura, Y. Fukutomi, T. Mukai, M. Kai, and M. Makino. 2011.** A lipopeptide facilitate induction of *Mycobacterium leprae* killing in host cells. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5: e1401.
- 10) Nakanaga, K., Y. Hoshino, R. R. Yotsu, M. Makino, and N. Ishii. 2011. Nineteen cases of Buruli ulcer diagnosed in Japan, 1980 – 2010. (JCM00783–11 Version 2). *J. Clin. Microbiol.*, 49: 3829–3836.
- 11) **Tsukamoto, Y., M. Endoh, T. Mukai, Y. Maeda, T. Tamura, M. Kai, and M. Makino. 2011.** Immunostimulatory activity of major membrane protein II from *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin. Vaccine Immunol.*, 18: 235–242.
- 12) Nakata, N., M. Kai, and M. Makino. 2011. Mutation analysis of the *Mycobacterium leprae folP1* gene and Dapsone resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55: 762–766.
- 13) Kai, M., N. P. N. Ha, N. H. An, P. T. H. B. Diu, N. K. Hoa, Y. Miyamoto, Y. Maeda, Y. Fukutomi, N. Nakata, M. Matsuoka, M. Makino, and N. T. Tan. 2011. Analysis of drug-resistant strains of *Mycobacterium leprae* in an endemic area of Vietnam. *Clin. Infect. Dis.*, 52: e127–e132.
- 14) Nakanaga, K., Y. Hoshino, Y. Era, K. Matsumoto, Y. Kanazawa, A. Tomita, M. Furuta, M. Washizu, M. Makino, and N. Ishii. 2011. Multiple cases of cutaneous *Mycobacterium massiliense* infection in a “hot spa” in Japan. *J. Clin. Microbiol.*, 49: 613–617.
- 15) Fukutomi, Y., Y. Maeda, and M. Makino. 2011. Apoptosis-inducing activity of clofazimine in macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55: 4000–4005.
- 16) Naka, T., N. Nakata, S. Maeda, R. Yamamoto, M. Doe, S. Mizuno, M. Niki, K. Kobayashi, H. Ogura, M. Makino, and N. Fujiwara. 2011. Structure and host recognition of serotype 13 glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. *J. Bacteriol.*, 193: 5766–5774.
- 17) 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.
- 18) **Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, M. Matsuoka, Y. Tsukamoto, and M. Makino. 2010.** Enhanced activation of T lymphocytes by urease-deficient recombinant Bacillus Calmette–Guérin producing heat shock protein 70-major membrane protein-II fusion protein. *J. Immunol.*, 185: 6234–6243.
- 19) Hayashi, D., T. Takii, T. Mukai, M. Makino, E. Yasuda, Y. Horita, R. Yamamoto, A. Fujiwara, K. Kanai, M. Kondo, A. Kawarazaki, I. Yano, S. Yamamoto, and K. Onozaki. 2010. Biochemical characteristics among

- Mycobacterium bovis* BCG substrains. FEMS Microbiol. Lett., 306: 103–109.
- 20) Hatta, M., M. Makino, Ratnawati, Mashudi, Yadi, M. Sabir, N. Tandirogang, L. M. Rusyati, M. Kai, Y. Fukutomi, Y. Miyamoto, T. Mukai, and Y. Maeda. 2009. Detection of serum antibodies to *M. leprae* Major Membrane Protein–II in leprosy patients from Indonesia. Lepr. Rev., 80: 402–409.
  - 21) Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, and M. Makino. 2009. Induction of cross–priming of naïve CD8<sup>+</sup> T lymphocytes by recombinant Bacillus Calmette–Guérin that secretes heat shock protein 70–major membrane protein–II fusion protein. J. Immunol., 183: 6561–6568.
  - 22) Makino, M., Y. Maeda, M. Kai, T. Tamura, and T. Mukai. 2009. GM–CSF–mediated T–cell activation by macrophages infected with recombinant BCG that secretes major membrane protein–II of *Mycobacterium leprae*. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 55: 39–46.
  - 23) Maeda, Y., T. Tamura, M. Matsuoka, and M. Makino. 2009. Inhibition of the Multiplication of *Mycobacterium leprae* by Vaccination with a Recombinant *M. bovis* BCG Strain that Secretes Major Membrane Protein–II in Mice. Clin. Vaccine Immunol., 16: 1399–1404.
  - 24) Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, Y. Miyamoto, and M. Makino. 2008. CD4<sup>+</sup> T cell activation by antigen–presenting cells infected with urease–deficient recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette–Guérin. FEMS Immunol. Med. Microbiol., 53: 96–106.
  - 25) Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. 2008. The *Mycobacterium avium* complex *gtfTB* gene encodes a glucosyltransferase required for the biosynthesis of serovar 8–specific glycopeptidolipid. J. Bacteriol., 190: 7918–7924.
  - 26) Kai, M., N. P. N. Ha, H. T. T. Huong, N. H. An, Y. Fukutomi, Y. Maeda, Y. Miyamoto, T. Mukai, T. Fujiwara, N. T. Tan, and M. Makino. 2008. Serological diagnosis of leprosy in patients in Vietnamese by enzyme–linked immunosorbent assay with *Mycobacterium leprae*–derived major membrane protein–II. Clin. Vaccine Immunol., 15: 1755–1759.
  - 27) 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. 2008. Structural analysis and biosynthesis gene cluster of an antigenic glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. J. Bacteriol. 190:3613–3621.
  - 28) Makino, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, and T. Mukai. 2007. Contribution of GM–CSF on the enhancement of the T cell–stimulating activity of macrophages. Microbes and Infect., 9: 70–77.
  - 29) Maeda, Y., T. Mukai, M. Kai, Y. Fukutomi, H. Nomaguchi, C. Abe, K. Kobayashi, S. Kitada, R. Maekura, I. Yano, N. Ishii, T. Mori, and M. Makino. 2007. Evaluation of major membrane protein–II as a tool for serodiagnosis of leprosy. FEMS Microbiol. Lett., 272: 202–205.
  - 30) Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, N. Nakata, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. 2007. Characterization of the fucosylation pathway in the biosynthesis of glycopeptidolipids from *Mycobacterium avium* complex. J. Bacteriol., 189: 5515–5522.
  - 31) Kai, M., Y. Fujita, Y. Maeda, N. Nakata, S. Izumi, I. Yano, and M. Makino. 2007. Identification of trehalose dimycolate (cord factor) in *Mycobacterium leprae*. FEBS Lett., 581: 3345–3350.
  - 32) Miyamoto, Y., T. Mukai, N. Nakata, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. 2006.

- Identification and characterization of the genes involved in glycosylation pathways of mycobacterial glycopeptidolipids biosynthesis. *J. Bacteriol.*, 188: 86–95.
- 33) Mukai, T., Y. Miyamoto, T. Yamazaki, and M. Makino. 2006. Identification of *Mycobacterium* species by comparative analysis of the *dnaA* gene. *FEMS Microbiol. Lett.*, 254: 232–239.
  - 34) Makino, M., Y. Maeda, T. Mukai, and S. H. E. Kaufmann. 2006. Impaired maturation and function of dendritic cells by mycobacteria through IL-1 $\beta$ . *Eur. J. Immunol.*, 36: 1443–1452.
  - 35) Makino, M., Y. Maeda, and K. Inagaki. 2006. Immunostimulatory activity of recombinant *Mycobacterium bovis* BCG that secretes Major Membrane Protein II of *Mycobacterium leprae*. *Infect. Immunity*, 74: 6264–6271.
  - 36) Maeda, Y., T. Mukai, J. Spencer, and M. Makino. 2005. Identification of immunomodulating agent from *Mycobacterium leprae*. *Infect. Immunity*, 73: 2744–2750.
  - 37) Makino, M., Y. Maeda, and N. Ishii. 2005. Immunostimulatory activity of major membrane protein-II from *Mycobacterium leprae*. *Cell. Immunol.*, 233: 53–60.
  - 38) Kimura, H., Y. Maeda, F. Takeshita, L. E. Takaoka, M. Matsuoka, and M. Makino. 2004. Upregulation of T-cell-stimulating activity of mycobacteria-infected macrophages. *Scand. J. Immunol.*, 60: 278–286.
  - 39) Yamashita, Y., Y. Maeda, F. Takeshita, P. J. Brennan, and M. Makino. 2004. Role of the polypeptide region of 33 kDa mycobacterial lipoprotein for efficient IL-12 production. *Cell. Immunol.*, 229: 13–20.
  - 40) Maeda Y., M. Gidoh, N. Ishii, C. Mukai, and M. Makino. 2003. Assessment of cell mediated immunogenicity of *Mycobacterium leprae*-derived antigens. *Cell. Immunol.*, 222:69–77.
  - 41) Maeda, Y., M. Makino, D. C. Crick, S. Mahapatra, S. Srisungham, T. Takii, Y. Kashiwabara, and P. J. Brennan. 2002. Novel 33-Kilodalton Lipoprotein from *Mycobacterium leprae*. *Infect. Immunity*, 70: 4106–4111.
  - 42) Shimokubo, S., S. Wakamatsu, Y. Maeda, M. Baba, and M. Makino. 2002. Fusion of mature dendritic cells and human T-lymphotropic virus type-I-infected T cells: its efficiency as an antigen-presenting cell. *Virology*, 301: 13–20.
  - 43) Hashimoto, K., Y. Maeda, H. Kimura, K. Suzuki, A. Masuda, M. Matsuoka, and M. Makino. 2002. *Mycobacterium leprae* infection in monocyte-derived dendritic cells and its influence on antigen-presenting function. *Infect. Immunity*, 70: 5167–5176.
  - 44) Makino, M., A. Utsunomiya, Y. Maeda, S. Shimokubo, S. Izumo, and M. Baba. 2001. Association of CD40 ligand expression on HTLV-I-infected T cells and maturation of dendritic cells. *Scand. J. Immunol.*, 54: 574–58.
  - 45) Makino, M., S. Wakamatsu, S. Shimokubo, N. Arima, and M. Baba. 2000. Production of Functionally Deficient Dendritic Cells from HTLV-I-Infected Monocytes: Implication for the Dendritic Cell Defect in Adult T Cell Leukemia. *Virology*, 274: 140–148.
  - 46) Makino, M., M. Azuma, S. Wakamatsu, Y. Suruga, S. Izumo, M. M. Yokoyama, and M. Baba. 1999. Marked suppression of T cells by a benzothioephene derivative in patients with Human T-lymphotropic virus type I-associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Clin. Diag. Lab. Immunol.*, 6: 316–322.

- 47) Makino, M., S. Shimokubo, S. Wakamatsu, S. Izumo, and M. Baba. 1999. The role of HTLV-I-infected dendritic cells in the development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J. Virol.*, 73: 4575–4581.
- 48) Wakamatsu, S., M. Makino, C. Tei, and M. Baba. 1999. Monocyte-Driven Activation-Induced Apoptotic Cell Death of Human T-Lymphotropic Virus Type I-Infected T Cells. *J. Immunol.*, 163: 3914–3919.
- 49) Makino, M., S. Yashiki, T. Fujiyoshi, M. Baba, and S. Sonoda. 1998. An expression of anaplastic large cell lymphoma associated antigens on HTLV-I-infected CD4<sup>+</sup> T cells. *Ann. Hematol.*, 76: 31–35.
- 50) Suruga, Y., M. Makino, Y. Okada, H. Tanaka, E. De Clercq, and M. Baba. 1998. Marked suppression of murine AIDS development by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *J. AIDS and Hum. Retrovirol.*, 18: 316–322.
- 51) Makino, M., and M. Baba. 1997. Establishment of a cryopreservation method of human peripheral blood mononuclear cells for efficient production of dendritic cells. *Scan. J. Immunol.*, 45: 618–622.
- 52) Takamoto, T., M. Makino, M. Azuma, A. Tanaka, T. Kanzaki, M. Baba, and S. Sonoda. 1997. HTLV-I-infected T cells activate autologous CD4<sup>+</sup> T cells susceptible to HTLV-I infection in a costimulatory molecule-dependent fashion. *Eur. J. Immunol.*, 27: 1427–1432.
- 53) Makino, M., K. Yoshimatsu, M. Azuma, Y. Okada, Y. Hitoshi, H. Yagita, K. Takatsu, and K. Komuro. 1995. Rapid development of murine AIDS is dependent on signals provided by CD54 and CD11a. *J. Immunol.*, 155: 974–981.
- 54) Makino, M., D. B. Murphy, R. W. Melvold, J. W. Hartley, and H. C. Morse III. 1995. Impact of MHC class I gene on resistance to murine AIDS. *Scand. J. Immunol.*, 42: 368–372.
- 55) Makino, M., Y. Tang, T. N. Fredrickson, Y. Okada, D. B. Murphy, M. Fujiwara, T. Mizuochi, K. Komuro, H. C. Morse III, and J. W. Hartley. 1994. Influence of H-2 class II antigens on the development of Murine AIDS (MAIDS). *J. Immunol.*, 152: 4157–4164.
- 56) Makino, M., G. Ishikawa, K. Yamaguchi, Y. Okada, K. Watanabe, Y. Sasaki-Iwaki, S. Manabe, M. Honda, and K. Komuro. 1994. Concentration of live retrovirus with a regenerated cellulose hollow fiber, BMM@. *Archives Virol.*, 139: 87–96.
- 57) Makino, M., D. F. Winkler, J. Wunderlich, J. W. Hartley, H. C. Morse III, and K. L. Holmes. 1993. High expression of NK-1.1 antigen is induced by infection with murine AIDS virus. *Immunology*, 80: 319–325.
- 58) Suzuki, K., M. Makino, Y. Okada, J. Kinoshita, R. Yui, H. Kanazawa, H. Asakura, M. Fujiwara, T. Mizuochi, and K. Komuro. 1993. Exocrinopathy resembling Sjogren's syndrome induced by a murine retrovirus. *Laboratory Invest.*, 69: 430–435.
- 59) Gazzinelli, R. T., M. Makino, S. K. Chattopadhyay, C. M. Snapper, A. Sher, A. W. Hugin, and H. C. Morse III. 1992. CD4<sup>+</sup> subset regulation in viral infection. Preferential activation of Th2 cells during progression of retrovirus-induced immunodeficiency in mice. *J. Immunol.*, 148: 182–188.
- 60) Makino, M., S. K. Chattopadhyay, J. W. Hartley, and H. C. Morse III. 1992. Analysis of role of CD8<sup>+</sup> T cells in resistance to murine AIDS in A/J mice. *J. Immunol.*, 149: 1702–1706.
- 61) Makino, M., Y. Sei, P. K. Arora, H. C. Morse III, and J. W. Hartley. 1992. Impaired calcium mobilization

- in CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T cells in a retrovirus-induced immunodeficiency syndrome, murine AIDS. *J. Immunol.*, 149: 1707-1713.
- 62) Makino, M., W. F. Davidson, T. N. Fredrickson, J. W. Hartley, and H. C. Morse III. 1991. Effects of non-MHC loci on resistance to retrovirus-induced immunodeficiency in mice. *Immunogenetics*, 33: 345-351.
- 63) Cerny, A., A. W. Hugin, R. R. Hardy, K. Hayakawa, R. M. Zingernagel, M. Makino, and H. C. Morse III. 1990. B cells are required for induction of T cell abnormalities in a murine retrovirus-induced immunodeficiency syndrome. *J. Exp. Med.*, 171: 315-320.
- 64) Makino, M., H. C. Morse III, T. N. Fredrickson, and J. W. Hartley. 1990. H-2-associated and background genes influence the development of a murine retrovirus-induced immunodeficiency syndrome, MAIDS. *J. Immunol.*, 144: 4347-4355.
- 65) Makino, M., T. Morita, and M. Fujiwara. 1988. Histopathological characteristics of the kidney of recombinant inbred mice established from MRL/lpr x AKR crossing. Dissociation of severity of lupus nephritis from the degree of lymphadenopathy. *Virchows Archiv. B. Cell Pathol.*, 56: 59-65.
- 66) Makino, M., M. Fujiwara, and H. Watanabe. 1988. Studies on the mechanisms of the development of lupus nephritis in BXSB mice. II. Comparative studies between male BXSB and MRL/lpr mice at the onset period. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 25: 83-88.
- 67) Makino, M., M. Fujiwara, and H. Watanabe. 1987. Studies on the mechanisms of the development of lupus nephritis in BXSB mice. I. Analyses of immunological abnormalities at the onset period. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 22: 127-131.
- 68) Makino, M., M. Fujiwara, T. Aoyagi, and H. Umezawa. 1987. Immunosuppressive activities of deoxyspergualin. I. Effect of the long term administration of the drug on the development of murine lupus. *Immunopharmacology*, 14: 107-114.
- 69) Makino, M., M. Fujiwara, H. Watanabe, T. Aoyagi, and H. Umezawa. 1987. Immunosuppressive activities of deoxyspergualin. II. The effect on the antibody response. *Immunopharmacology*, 14: 115-122.
- 70) Makino, M., M. Fujiwara, H. Watanabe, H. Sugano, and M. Arakawa. 1986. Evaluation of different preparations of aggregated human IgG for use as a standard in the assays of circulating immune complexes. *J. Clin. Lab. Immunol.*, 21: 151-157.

・平成25年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業への新規公募課題の応募状況

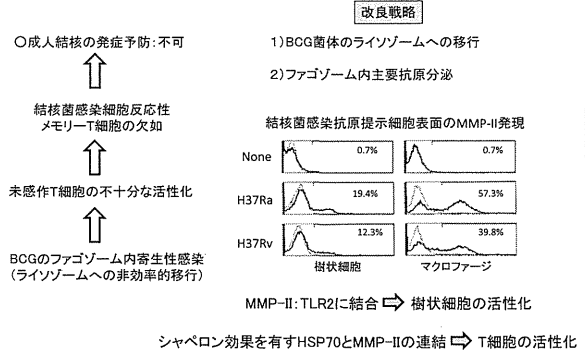
※申請している場合は、申請課題名を記載して下さい。

- 1) 若年及び高齢者の結核制御を目指した生体防御反応解明と新規予防法・治療法の開発

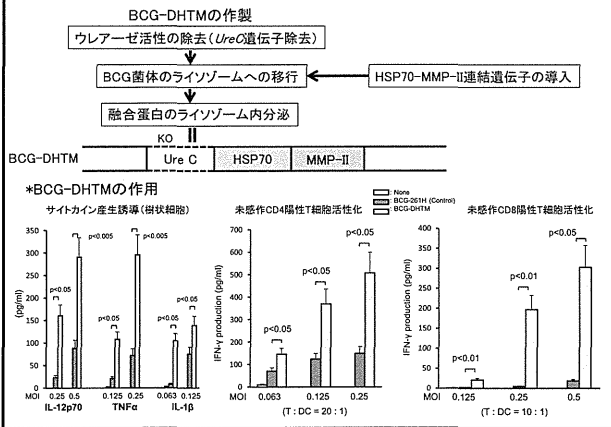
## 結核等抗酸菌感染症における生体防御及び 抗菌制御を介した治療予防法の開発戦略

研究代表者: 牧野 正彦 (国立感染症研究所・部長)  
 研究分担者: 柴山 恵吾 (国立感染症研究所・部長)  
 田村 敏生 (国立感染症研究所・室長)  
 星野 仁彦 (国立感染症研究所・室長)  
 竹田 潔 (大阪大学・教授)  
 河村 伊久雄 (京都大学・准教授)

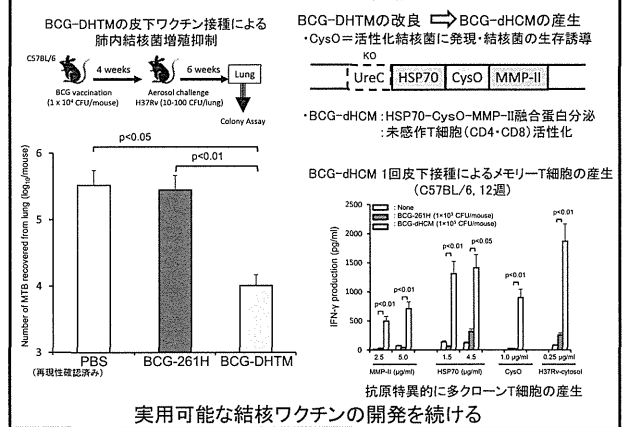
## 新規結核ワクチン開発のための *M. bovis* BCGの改良



## 新規リコンビナントBCG (BCG-DHTM)の作製

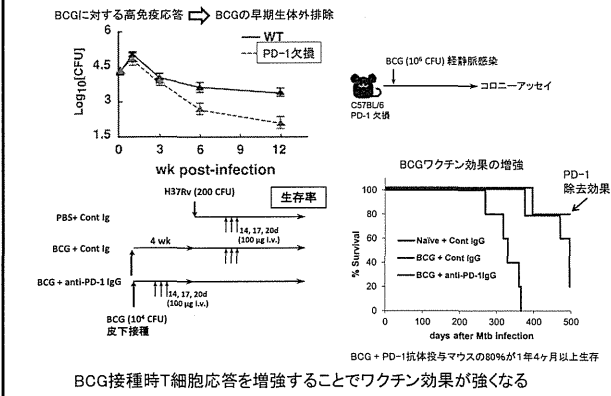


## BCG-DHTMをベースとした結核ワクチン

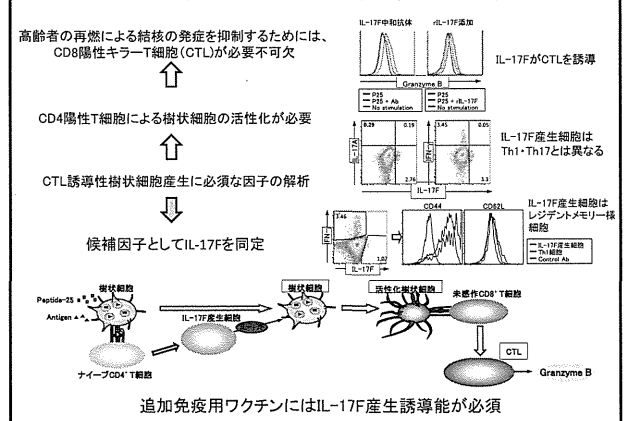


## BCGワクチン効果増強法の開発

(免疫抑制性シグナルPD-1を欠損するマウスを利用)



## 追加免疫用ワクチンに必要な必須因子の同定





## 平成24年度 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業 『成果概要』

研究課題：真菌感染症の病態解明に基づく検査・治療法の確立と国内診断・治療ネットワークの構築に関する研究

課題番号：H22-新興-一般-008

予定期間：H22年度からH24年度まで

研究代表者：河野 茂

所属研究機関：長崎大学

所属部局：大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座

職名：教授

年次別研究費(交付決定額)：

1年目 31,655,000 円 2年目 22,499,000 円 3年目 20,001,000 円 計 74,155,000 円

### I. 研究の意義

- (1) 真菌症診断治療のガイドラインを充実させる
- (2) 真菌症のレファレンスラボの全国ネットワークを機能させる
- (3) 接合菌症、アスペルギルス症やカンジダ症の適切な診断法がないので構築する
- (4) 確定診断のために病理組織からの病原真菌同定法を構築し標準化する
- (5) コクシジオイデス症を含む高病原性真菌による旅行者真菌症（輸入真菌症）の疫学を継続的に調査し明らかにする
- (6) 深在性真菌症と関連する免疫低下の評価法が無いため、その確立を目指し予後判定、診断、治療法の開発に応用する

### II. 研究の目的、期待される成果

- (1) 臨床現場がコンサルトできる真菌症診断支援のネットワークを構築
- (2) 疑い患者の迅速な診断を期待
- (3) 病理組織からの同定を期待
- (4) 重症な真菌症に関するわが国の疫学が明らかになる
- (5) 頻度の高い難治の真菌症の病態解明・迅速診断を期待できる
- (6) 病原真菌の宿主認識機構の解明が新規の診断・治療法の開発に結びつく

### III. 3年間の研究成果

・研究代表者（河野 茂）

- (1) 内科領域ガイドラインに記載するエビデンスを検証した
- (2) 臨床分離株からアスペルギルス症のアゾール系抗真菌薬耐性を明らかにした

・研究分担者（宮崎 義継）

- (1) アスペルギルスの新規抗原 ELISA 検査系を構築し特許申請した
- (2) ネットワークを活用し不明真菌症の診断支援を行い、症例報告を行った

・研究分担者（三嶋 廣繁）

- (1) 日本における外科・救急領域における真菌血症の疫学データを明らかにした



(2) 主要な抗真菌薬の臨床現場における使用法に関するエビデンスを創成した

(3) トリコスポロン属が院内感染をきたす可能性を有する微生物であることを明らかにした

・分担研修者 (谷口 修一)

(1) 全国 39 施設のネットワークで計 744 件造血幹細胞移植症例の登録があり、Proven fungal disease 7 例、Probable fungal disease 26 例 (EORTC/MSG の基準) の侵襲性糸状菌感染症が発症した

(2) わが国の造血幹細胞移植では糸状菌感染症の 12 ヶ月 Cumulative incidence は 5.3%であることを示した

・研究分担者 (渋谷 和俊)

(1) *Candida* 属と *Trichosporon* 属を判別する *in situ* hybridization (ISH) 法を開発した

(2) ネットワークを活用し 43 例の病理組織学的診断を実施した

・分担研究者 (榎村 浩一)

(1) クリプトコックス属を鑑別するキットおよび検査手順の開発に成功し日本国特許申請を行った

(2) *Malassezia slooffiae* の体内リザーバとしての外耳道の意義を明らかにした

・研究分担者 (比留間政太郎)

(1) トンズランス感染症対策のためにガイドラインを改定・発刊

(2) トンズランス感染症対策のために集団検診を施行、ホームページを作成

・研究分担者 (望月 隆)

(1) *T. tonsurans* 感染症の診療能力の向上を図るために講習会を企画し、平成 23 年度はそれに用いるテキストを作製、発行した

(2) *T. tonsurans* の保存株に対して種内変異の鑑別が可能な分子マーカー(以下 NTS-RFLP)を最適化した

・分担研究者 (亀井 克彦)

(1) 3 年間の発生動向を調査し、症例数は増加傾向にあること、特にマルネツフェイ型ペニシリウム症の増加が明らかであり、わが国の輸入真菌症のパターンに変化が見られることを明らかにした

(2) 新規ヒストプラズマ抗原を組み合わせて優れた診断系を構築した

・研究分担者 (川上 和義)

(1) クリプトコックス感染防御免疫におけるパターン認識受容体の役割の解明

(2) クリプトコックス DNA からの CpG とは異なる新規免疫活性化モチーフの発見と難治性感染症及び気管支喘息モデルにおける治療効果の確認

(3) クリプトコックス感染におけるメモリー T 細胞の誘導とデキサメサゾンによる破綻機序の解明

(4) クリプトコックス特異的 T 細胞抗原受容体遺伝子を発現するトランスジェニックマウスの作成

・研究分担者 (掛屋 弘)

(1) *Rhizopus oryzae* から膜蛋白質および分泌蛋白質を網羅的に同定し、検査キット開発にむけての標的蛋白抗原の候補 (A, B) を選出した

(2) クローンのアミノ酸配列から、 $\beta$  グルカン合成に関する遺伝子を含むことを明らかにした

・研究分担者 (山越 智)

- (1) *Aspergillus fumigatus* より分泌される B11a と B11b 蛋白質のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体を作製し抗体価、特異性、エピトープ解析をした
- (2) B11 蛋白質を検出するプロトタイプのサンドイッチ ELISA 系を構築し、培養上清を用いて検出できることを示した

#### IV. 今後考えられる新たな課題

- (1) 研究成果としてトリコフィトン感染症のガイドラインを配布する
- (2) 開発した新規検査系の臨床評価と改良を行う
- (3) 得られた基盤研究の成果を患者検体で検証する
- (4) 構築したネットワークをサーベイランスに応用する

#### V. 行政施策への貢献の可能性

- (1) 作成したガイドラインは、必要な行政施策の情報となる
- (2) 構築した診断法により診断例が増え、より正確な疫学が明らかになる

#### VI. 本研究の成果(発表論文・ガイドライン・マニュアル等)

研究代表者 (河野 茂)

1. 河野茂、網谷良一、亀井克彦、二木芳人、宮崎義継、掛屋弘、吉田 稔、岡慎一、木内哲也、竹末芳生、三嶋廣繁、村瀬年宣、下河恵子、白沢博満、中條英司、山口英世、正岡徹、日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会：日本化学療法学会抗真菌薬臨床評価委員会 指針. 日本化学療法学会雑誌 2012; 60: 348-353.

2. Kohno S, Izumikawa K, Yoshida M, Takesue Y, Oka S, Kamei K, Miyazaki Y, Yoshinari T, Kartsonis NA, Niki Y. A double-blind comparative study of the safety and efficacy of caspofungin versus micafungin in the treatment of candidiasis and aspergillosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Oct 3. [Epub ahead of print]

・研究分担者 (比留間政太郎)

1. 比留間政太郎、小川祐美、廣瀬伸良：トンスランス感染症 ブラシ検査・治療・予防のガイドライン 第4版. 正明堂、東京、2012.

・研究分担者 (宮崎 義継)

1. 堀内一宏、山田萌美、白井慎一、高橋育子、加納崇裕、金子幸弘、秋沢宏次、梅山 隆、宮崎義継、矢部一郎、佐々木秀直. 脳室内抗真菌薬投与が奏効した *Cryptococcus gattii* による脳および肺クリプトコックス症の1例. 臨床神経学. 52:166-171, 2012.

・研究分担者 (谷口 修一)

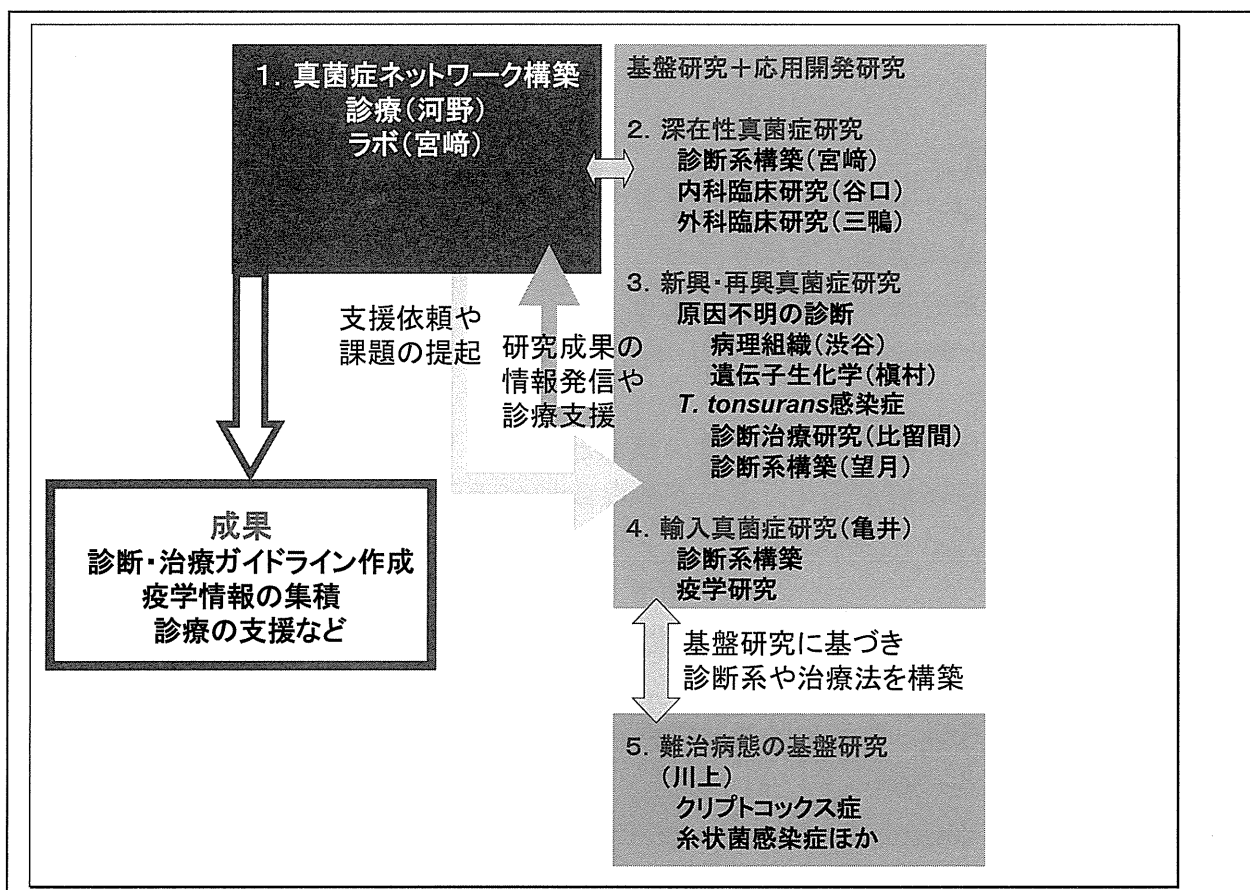
- H. Yamamoto, D. Kato, N. Uchida, K. Ishiwata, H. Araoka, S. Takagi, N. Nakano, M. Tsuji, Y. Asano-Mori, N. Matsuno, K. Masuoka, K. Izutsu, A. Wake, A. Yoneyama, S. Makino and S. Taniguchi. Successful sustained engraftment after reduced-intensity umbilical cord blood transplantation for adult patients with severe aplastic anemia. Blood. 2011; 117: 3240-2.

・研究分担者 (渋谷 和俊)

1. 中山晴雄、岩渕 聡、渋谷和俊. パラフィン包埋組織を用いた ISH 法および PCR 法による深在性真菌症に対する分子生物学的診断法の現状. 日本外科感染症学会誌 9(4):343-8,2012

### Ⅶ. Ⅲ(3年間の研究成果)の概要図等

※ポンチ絵等でわかりやすく簡潔に説明してください。



## ●研究代表者の研究歴等

※研究代表者に関するもののみを記載してください。(研究代表者には下線をつけて下さい)

### ・過去に所属した研究機関の履歴

1980年	米国ニューメキシコ州立大学医学部病理学教室 客員研究員	真菌感染症
1982年	長崎大学医学部第二内科 (共同研究者：原耕平) 助手	呼吸器感染症、真菌感染症
1990年	長崎大学医学部第二内科 (共同研究者：原耕平) 講師	呼吸器感染症、真菌感染症
1993年	米国国立衛生研究所(NIH) (共同研究者：Dr.Kwon-Chung) 客員研究員	真菌感染症
1996年	長崎大学医学部第二内科 教授	呼吸器感染症、真菌感染症
2002年～	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学講座 教授	呼吸器感染症、真菌感染症

### ・主な共同研究者(又は指導を受けた研究者)

原 耕平 教授 前長崎大学内科学第2講座主任教授 呼吸器感染症

清水 喜八郎 教授 元聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター教授 感染症化学療法学

K. J. Kwon-Chung, Ph.D. Chief, Molecular Microbiology Section, National Institute of Health(NIH), (米国国立衛生研究所)

### ・主な研究課題

呼吸器感染症