

23. ハンセン病研究センター

(i) 病原微生物部

部長 牧野正彦

概要

病原微生物部においては、らい菌・結核菌・非結核性抗酸菌に起因する疾病の発症機構、病態生理の解明並びに診断・治療・予防法の開発を中心に研究業務を行っている。

ハンセン病に関する研究では、非侵襲性迅速簡便診断法の開発を目指し、血清診断法の確立を行っている。従来の血清診断法においては、らい菌特異的とされる Phenol Glycolipid (PGL)-I 抗原が用いられてきたが、感度・特異度ともに十分とは言えず、特に少菌型ハンセン病の診断に用いることは難しく、臨床的観察に頼らざるを得ないのが実情であった。当部で免疫原性タンパクとして同定した Major Membrane Protein (MMP)-II を血清診断用抗原として応用し、これまでに日本人の多菌型および少菌型ハンセン病患者血清を用いて、その有用性を検討してきた。その結果、従来の PGL-I に比し感度・特異度ともに良好な成績が得られた。そこで、ハンセン病濃厚流行地を有するベトナム・インドネシア・ミャンマーにおいて、現地医療従事者・研究者の協力を得て、MMP-II を用いた血清診断法の有効性を検証した。何れの国・地域においても優れた成績が得られ、多菌型患者では 80~90%、少菌型患者では 40~50% を診断することが可能であった。本方法がより多くの国々で利用されることを望みたい。

ハンセン病の発症予防法の開発については、BCG に改良を加えることで、新しいワクチンの作出を目指している。ハンセン病の発症を長期にわたり予防するためには、CD4 陽性 T 細胞と CD8 陽性 T 細胞の両者の活性化が必要である。昨年度は、CD4 陽性 T 細胞をより強く活性化する方策を樹立し得たため、今年度は CD8 陽性 T 細胞の活性化に焦点を絞り検討を加えた。その方策として、HSP70 を有効利用することとして、上記の主要抗原の一つ MMP-II 遺伝子の近位に HSP70 遺伝子を連結し BCG に組み込ませた新しいリコンビナント BCG を作出した。本リコンビナント BCG は、期待したとおりヒト未感作 CD8 陽性 T 細胞を強く活性化し、さらには、細胞障害性機能を有

する所謂キラー T 細胞にまで分化誘導し得ることが明らかになった。今後は、本リコンビナント BCG の有効性についてマウスを用いた実験を展開する予定である。

8 月には BSL3 実験室を有する第二研究棟が完成した。早期稼働を目指して種々の設定を施すとともに、国立感染症研究所の定める各種委員会及び安全連絡協議会の審査を受けた後、再整備の必要な箇所の是正を行った。この間、ハンセン病研究センターの職員はもとより、各部室の関連職員には多大なる御援助と御鞭撻を賜った。この場をお借りして厚く御礼申し上げたい。結核に関する研究においては、高齢者発症を予防する方策を樹立することを当面の課題として設定し、結核菌特異的 CD8 陽性 T 細胞の活性化を誘導する機構の解明研究に着手した。その結果、従来報告されている抗原提示細胞上の T 細胞活性化必須抗原の他に、未知なる抗原が極めて重要な役割を果たしていることを突き止めた。今後の進展が期待される。

非結核性抗酸菌の研究では、*M. avium* complex (MAC) の Glycopeptidolipid (GPL) の糖鎖合成経路の解明を引き続き行った。臨床上重要な 4 型・8 型・12 型・16 型の生合成に関わる遺伝子が次々と明らかになった。MAC は、日和見感染を誘導する病原体として重要な位置を占める。こうした研究により、MAC の病原性を司る責任遺伝子が同定されることが期待される。

平成 21 年度にはハンセン病研究センターでは機構が大きく変革し、1 部 8 室体制となることが決定され、新しく感染制御部が誕生することとなった。これまでに病原微生物部で進展してきた種々の研究成果がより発展されることを強く願う。

業績 調査・研究

I. 抗酸菌の病原性因子と病変発症機構に関する研究

1. *Mycobacterium avium* complex 20 型血清型由来 Glycopeptidolipid (GPL) の生合成遺伝子の解析

20 型血清型 GPL は、強い病原性を示す 4 型血清型 GPL と構造的に類似しているがその生物活性は 4 型 GPL と異なっている。そこで、4 型 GPL との構造的活性相関を明らかにすることを旨とし、未だ解明されていない 20 型 GPL の生合成経路の解析を試みた。本血清型株のゲノム上から推定生合成遺伝子領域を単離し、塩基配列の解析を行った結果、20 型 GPL 糖鎖の生合成への関与が予測される遺伝子の存在が明らかとなった。

[宮本友司、向井 徹、前田百美、中 崇（日本 BCG 研究所）・矢野郁也（日本 BCG 研究所）、牧野正彦]

2. シュワン細胞を用いた神経障害機構の解明

らい菌のシュワン細胞への感染がヒト末梢神経障害の誘導に深く関与しているが、その障害機構は未だに不明である。これまでにサル由来シュワン細胞株を樹立し、サイトカイン産生能を検討してきた。Annexin-V を用いて、らい菌のシュワン細胞アポトーシス誘導能を検討したが、アポトーシスは観察されなかった。ヒト由来シュワン細胞では、MHC クラス I、クラス II 抗原の発現が見られたことから、これらの抗原はらい菌の抗原提示に関わっていると考えられる。

[前田百美、遠藤真澄（生体防御部）、牧野正彦]

3. らい菌 Thai53 株ゲノム情報をベースとした SNPs 解析

全ゲノムシーケンスが解明されたらい菌 TN 株と当センターで維持、使用されている標準株 Thai53 株のゲノムシーケンス（部分）の比較から新しい SNPs を十数カ所発見したので、これまで報告された SNPs や 11 ミニサテライト及び 33 マイクロサテライトとの組合せによる臨床検体の疫学的解析を行っている。TN 株ゲノムを決定したグループが報告した SNPs 4 タイプは非常に大雑把な分類であったが、新しい SNPs の利用により少なくとも東南アジアで多いタイプ 1 をさらにいくつかに分類することが可能と考えられた。

[甲斐雅規、松岡正典（生体防御部）、椎名 隆（東海大学）、猪子英俊（東海大学）、牧野正彦]

4. ミコール酸合成系に関する研究

質量分析（MALDI-TOF Mass）等を用い、らい菌より結核菌および BCG 菌と同等の Trehalose Monomycolate（TMM）及び Trehalose Dimycolate（TDM）を同定した。らい菌の TMM 及び TDM が持つミコール酸サブクラスが特徴的であることから BCG 菌を用いてミコール酸合成系の解析を行った。これまでにミコール酸合成系のうち

mma4A 及び mma2A 遺伝子の破壊株を BCG 菌コンノート株で作成し構成されるミコール酸を調べたところ mma4A 破壊株がらい菌のミコール酸と類似していることがわかった。

[甲斐雅規、宮本友司、向井 徹、矢野郁也（日本 BCG 研究所）、牧野正彦]

II. 生体防御機構とワクチン開発に関する研究

1. らい菌感染モデルサルの樹立

ハンセン病の発症機構の解明およびワクチン開発における効果判定・安全性確認のため、サルのモデル系が必要になる。幼若および新生仔カニクイザルにらい菌を接種し、その経過解析を行っている。鼻腔内、皮下の経路により接種を行い、鼻腔洗浄液の PCR、血清抗体価の検討を進め、1 個体において 7 ヶ月後より PGL 抗体価を示し、継続観察を進めている。

[向井 徹、松岡正典（生体防御部）、斎藤直之（予防衛生協会）寺尾恵治（医薬基盤研霊長類医科学研究センター）、牧野正彦]

2. 効率的な抗原提示を行う BCG の開発

BCG を宿主としたハンセン病ワクチン開発のため、Urease C 遺伝子破壊 BCG 株を作製してきた。さらに、らい菌蛋白を高度に発現させるため BCG ゲノムより新規 promoter のスクリーニングを行った。その結果、*M. smegmatis* を宿主とした場合、既存の hsp60 promoter より強い領域を同定した。本領域は、これまで inclusion body としてしか調整されなかったらい蛋白を可溶画分としての調整を可能にし、抗酸菌を用いたリコンビナント蛋白の調整に有用と考えられた。

[向井 徹、宮本友司、前田百美、牧野正彦]

3. らい菌由来リポ蛋白 LpK の免疫学的な解析

らい菌由来 LpK の 13 アミノ酸からなる合成リポペプチド LipoK は、樹状細胞を成熟化し、らい菌抗原を T 細胞に提示することによって免疫応答を誘導する。生体防御反応においてらい菌感染した細胞を破壊するためには、CTL 細胞の果たす役割が大きい事が知られている。そこで、CD8 陽性 T 細胞がパーフォリンを産生しうるかを検討した結果、LipoK 存在下でらい菌感染樹状細胞は CD8 陽性 T 細胞を刺激しパーフォリン、グランザイム B の産生を誘導した。さらに、今まであまり知られていないが、CD4 陽性 T 細胞もパーフォリンとグランザイム B を産生し、CTL 細胞の役割を果たすことが判明した。

[前田百美、田村敏生、福富康夫、牧野正彦]

[前田百美、向井徹、甲斐雅規、Mohammed Hatta
(Hasanuddin University)、牧野正彦]

4. マクロファージ内におけるらい菌生存の温度依存性

らい菌は主にマクロファージとシュワン細胞に感染する。本研究では放射性同位元素を用いた方法によりらい菌の生存率を評価した。そして、らい菌感染マクロファージを 35 度で培養する方が 37 度で培養するよりらい菌の生存率を高い状態に保つことができることが判明した。また、免疫抑制性サイトカインである IL-10 を添加することにより 3 週間程度生存が維持されることが分かった。一方、IL-10 未添加の場合、生存率は徐々に低下した。ヒトマクロファージの場合は、IL-10 未添加の場合でも少なくとも 4 週間生存は維持された。しかしながら、37 度で培養すると 2 週間以内に生存率は著明に低下した。これらの結果から、らい菌の細胞内における生存には温度が決定的な要因のひとつであることが判明した。[福富康夫、前田百美、松岡正典 (生体防御部)、牧野正彦]

5. 結核ワクチン開発のための基礎研究

新たな結核ワクチンの開発戦略を得ることを目的とし、ナイーブ CD8+ T 細胞から細胞傷害性 CD8+ T 細胞への分化誘導における CD4+ T 細胞亜集団間、特に Th1 細胞と Th2 細胞の 'Help' 機能の差異に関し、選択的に Th1、Th2 細胞への分化を誘導できるペプチドを用いて検討した。その結果、CD8+ T 細胞における細胞傷害活性の誘導には Th1 細胞への分化を誘導するような環境下での樹状細胞の活性化が重要であること、CD8+ T 細胞に対し細胞傷害性を付与する因子は未知の分子である可能性が示唆された。

[田村敏生、下袴田陽子、高津聖志 (富山県薬事研究所)、
牧野正彦]

III. ハンセン病の診断および治療に関する研究

1. ハンセン病の新しい血清診断の開発

これまでに血清診断用の抗原として、Major Membrane Protein-II (MMP-II) の有用性を検討してきた。今回ハンセン病流行地である、南スラウェシ島 (インドネシア) の患者血清中の抗 MMP-II 抗体値を測定した。その結果、抗 MMP-II 抗体の陽性率は多菌型ハンセン病で 98%、少菌型ハンセン病患者で 48%、結核患者では 0%であり、正常健康者では 5%であった。以上のことから、MMP-II 抗原はハンセン病の流行地での血清診断に用いることが可能と判定された。

2. 多剤耐性抗酸菌感染症の治療法の確立の基礎研究

結核菌の排除・殺りくに重要な役割を果たしているマクロファージの一酸化窒素 (NO) 産生は、マクロファージ-CD4+ T 細胞間相互作用によって調節されていると考えられている。そこで、NO 産生を増強するマクロファージ-CD4+ T 細胞間相互作用における GM-CSF と M-CSF の効果を検討した。その結果、GM-CSF は BCG 感染マクロファージの NO 産生を抑制すること、一方 M-CSF は BCG 感染マクロファージの NO 産生をさらに増強することを明らかにし、M-CSF が結核感染の治療に有効なサイトカインである可能性を示した。

[田村敏生、牧野正彦]

3. クロファジミンにより誘導されるマクロファージの細胞死と小胞体ストレスタンパクの動態

ハンセン病に用いられる化学療法剤、クロファジミンにはらい菌に対する抗菌作用に加え、らい反応などを抑制するなど抗炎症作用が報告されている。この機序については不明な点が多い。ヒトマクロファージやヒト THP-1 細胞株、マウス J774 細胞株をクロファジミン存在下にて培養すると迅速にクロファジミンの細胞内沈着が起こり DNA 断片化や caspase 活性化を伴った細胞死が誘導されることを見出した。アポトーシス誘導に関与する Bip や IRE1- α 、リン酸化 PERK といった小胞体ストレス関連タンパクの発現が増強することが分かり、DNA 修復酵素 PARP の不活性化も観察された。よって、クロファジミンによるアポトーシスは小胞体ストレスから誘導される可能性が示唆された。

[福富康夫、前田百美、牧野正彦]

IV. らい菌の病原性と薬剤耐性に関する研究

1. らい菌 の薬剤耐性菌と感受性菌の混合感染に関する研究

ハンセン病治療薬、ダブソンの耐性がらい菌の葉酸合成酵素遺伝子の変異と関連することが知られており、耐性菌検出の指標となっている。しかし臨床分離株でしばしば塩基配列決定が困難な例や陰性だが、臨床耐性が疑われる例があり、混合感染あるいは耐性化菌と感受性菌の混在が疑われた。そこで、保存臨床検体 DNA から変異領域を PCR 増幅しダイレクトで塩基配列を決定するとともにクローニングして多数のクローンの塩基配列を決定し比較したところ、耐性菌と感受性菌が混在している

と考えられる検体を発見した。現在さらに臨床耐性が疑われる例および薬剤治療効果が見られないが耐性変異が発見されていない例を調査している。

[甲斐雅規、松原久美子、牧野正彦]

2. ハンセン病治療薬クロファジミンの作用機構、及びその耐性機構に関する研究

クロファジミンはリミノフェナジン系の化学構造を持ち、ハンセン病治療に用いられる主要な化学療法剤である。その作用機構を明らかにして新たな抗酸菌感染症治療薬を開発するため、*Mycobacterium avium* complex の異なる4株からそれぞれクロファジミン耐性変異株を分離した。これらの変異株は他の化学療法剤には感受性であり、クロファジミン特異的な耐性変異を持つことがわかった。アレイ解析、シークエンシング解析を行ってクロファジミン耐性を引き起こす変異の解析を行っている。

[中田登、甲斐雅規、牧野正彦]

3. 抗酸菌のリファンピシン耐性変異に関する研究

化学療法剤リファンピシンに対するらい菌の耐性はRNA合成酵素 β サブユニットの遺伝子であるrpoBの変異によって起こることが知られており、遺伝子上の様々な位置における変異が報告されている。そこで、らい菌rpoB遺伝子の個々の変異がリファンピシン感受性に与える影響を詳細に検証するため、迅速発育抗酸菌*Mycobacterium smegmatis*のrpoB遺伝子をらい菌rpoB遺伝子で置き換えたモデル抗酸菌株を作製した。これに点変異を加えてrpoB変異と薬剤耐性の関係について検討を行っている。

[中田登、甲斐雅規、牧野正彦]

国際協力関係業務

I. ハンセン病の血清診断と薬剤耐性らい菌に関する研究

これまで、主にベトナム国とミャンマー国との共同研究によりMajor Membrane Protein II (MMP-II)を利用したハンセン病の新しい血清診断法の評価を行い、感度・特異性ともに良好に患者血清と反応する成績を得た。また、患者および患者接触者のモニタリングにも有効であることがわかった。薬剤耐性らい菌についてはベトナム国において状況調査中である。さらにWHOの薬剤耐性サーベイのリファレンスラボとしてミャンマー国、ベトナム国等のハンセン病再発患者における耐性菌の状況を調査している。これら共同研究を行うことで、各国のラボ

に継続した技術供与を行い、当地の研究基盤の向上にも協力している。

[甲斐雅規、福富康夫、向井 徹、前田百美、宮本友司、松岡正典(生体防御部)、Nguyen Phuc Nhu Ha (Quyhoa hospital, Vietnam), Nguyen Thanh Tan (Quyhoa hospital, Vietnam), 牧野正彦]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Nakata, N., N. Fuiwara, T. Naka, I. Yano, K. Kobayashi, and S. Maeda. 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.
- 2) Wolf, A. J., L. Desvignes, B. Linas, M. Banaiee, T. Tamura, K. Takatsu, and J. D. Ernst. Initiation of the adaptive immune response to *M. tuberculosis* depends on antigen production in the local lymph node, not the lungs. J. Exp. Med., 205:105-115, 2008.
- 3) Xu, W., T. Tamura, and K. Takatsu. CpG ODN mediated prevention from ovalbumin-induced anaphylaxis in mouse through B cells pathway. Int. Immunopharmacol., 8:351-361, 2008.
- 4) Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, Y. Miyamoto, and M. Makino. 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, 2008.
- 5) 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.
- 6) Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. The *Mycobacterium*

avium complex *gtfTB* gene encodes a glucosyltransferase required for the biosynthesis of serovar 8-specific glycopeptidolipid. J. Bacteriol., 190:7918-7924, 2008.

- 7) 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. 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, 2008.
- 8) Makino, M., Y. Maeda, M. Kai, T. Tamura, and T. Mukai. 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, 2009.
- 9) Fukutomi, Y., Y. Maeda, M. Matsuoka, and M. Makino. Temperature dependency for survival of *Mycobacterium leprae* in macrophages. Jpn. J. leprosy, 78:7-16, 2009.
- 10) Akama, T., K. Suzuki, K. Tanigawa, A. Kawashima, H. Wu, N. Nakata, Y. Osana, Y. Sakakibara, and N. Ishii. Whole genome tiling array analysis of *Mycobacterium leprae* RNA reveals high expression of pseudogenes and non-coding regions. J. Bacteriol., 191:3321-3327, 2009.

2. 和文発表

- 1) 牧野正彦. らい菌. 抗酸菌. NPO 法人バイオメディカルサイエンス研究会編集, バイオセーフティの事典—病原微生物とハザード対策の実際—, みみずく舎/医学評論社, 188-193, 2008.

II. 学会発表

1. 国際学会

- 1) Maeda, S., N. Nakata, I. Yano, M. Makino, and N. Fujiwara. Genetic analysis of the glycosylation pathway of glycopeptidolipids in *Mycobacterium intracellulare* serotype 16 and serotype 17. ASM Meeting, June, 2008, Boston, USA.
- 2) Nakata, N., N. Fujiwara, S. Maeda, T. Naka, I.

Yano, and M. Makino. Three methyltransferase genes determine the divergence between *Mycobacterium intracellulare* serotypes 7 and 12. ASM Meeting, June, 2008, Boston, USA.

- 3) Fujiwara, N., N. Nakata, T. Naka, I. Yano, K. Kobayashi, M. Makino, S. Matsumoto, M. Yoshimura, and S. Maeda. Structure and biosynthesis gene cluster of an antigenic serotype 16 glycopeptidolipid from *Mycobacterium intracellulare*. ASM Meeting, June, 2008, Boston, USA.
- 4) Makino, M., T. Mukai, Y. Maeda, Y. Miyamoto, and T. Tamura. CD4⁺ T cell activation by antigen-presenting cells infected with urease-deficient recombinant BCG. 43rd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Baltimore, Maryland, USA, July 8-10, 2008.
- 5) Mukai, T., Y. Miyamoto, and M. Makino. Construction of *ureC*-disrupted BCG which expressing *M. leprae* MMP II antigen. 43rd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Baltimore, Maryland, USA, July 8-10, 2008.
- 6) Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, and M. Makino. *Mycobacterium avium* complex serovar 8. 43rd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Baltimore, Maryland, USA, July 8-10, 2008.
- 7) Makino, M. Vaccines for mycobacterial diseases. The fifth Taiwan-Japan symposium on international collaboration and TB. September 11-13, 2008, Taipei, Taiwan.

2. 国内学会

- 1) 甲斐雅規, 前田百美, 福富康夫, 宮本友司, 向井 徹, 牧野正彦. らい菌由来免疫原生タンパク、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 2008 年 5 月 熊本
- 2) 向井 徹, 和泉眞蔵, Teky Budiawan, 宮本友司, Cita Rosita, Indropo Agusni, 松岡正典, 牧野正彦. 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 2008 年 5 月 熊本
- 3) 福富康夫, 前田百美, 松岡正典, 牧野正彦. ヒトマクロファージ内におけるらい菌の生存機構. 第 81 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2008 年 5 月 熊本

- 4) 水野浄子, 中 崇, 中田 登, 前田伸司, 合田麗奈,
小林貴美子, 牧野正彦, 藤原永年. *Mycobacterium intracellulare* serotype13 由来新規特異糖ペプチド脂質の糖鎖構造と生合成. 日本生化学・日本分子生物学会合同年会 2008年12月 神戸
- 5) 福富康夫, 牧野正彦. らい菌感染ヒトマクロファージの IFN- γ 刺激による phox 発現. 第38回日本免疫学会総会 2008年12月 京都
- 6) 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. *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 2009年3月 名古屋
- 7) 甲斐雅規, 藤原永年, 宮本友司, 向井 徹, 矢野郁也, 牧野正彦. BCG 菌ミコール酸のサブクラス合成遺伝子の解析. 第82回日本細菌学会総会 2009年3月 名古屋
- 8) 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
- 9) 前田百美, 田村敏生, 福富康夫, 牧野正彦. Evaluation of exosomes derived from *Mycobacterium leprae* infected dendritic cells. 第82回日本細菌学会総会 2009年3月 名古屋
- 10) 大崎敬子, 甲斐雅規, 米澤英雄, 牧野正彦. *Helicobacter pylori luxS* 変異株の外膜蛋白の解析. 第82回日本細菌学会総会 2009年3月 名古屋
- 11) 福富康夫, 前田百美, 牧野正彦. クロファジミンにより誘導されるマクロファージの細胞死と小胞体ストレスタンパクの動態. 第82回日本細菌学会総会 2009年3月 名古屋
- 12) 下袴田陽子, 田村敏生, 牧野正彦, 高津聖志. 抗酸菌分泌タンパク Ag85B 由来 Peptide-25 による Th1 型免疫応答誘導機序の解析. 第82回日本細菌学会総会 2009年3月 名古屋