

8. 免疫部

部長 小林 和夫

概要

免疫部は感染症、すなわち、病原体—宿主関係を宿主応答の視点から感染症の制圧研究を推進している。

「Translational medical research (橋渡し医学研究) を推進することにより、研究室で得られた研究成果を医療や社会に還元し、健康増進や感染症によるヒトの健康被害の減少」を究極の目標として、部員一同、邁進している。また、国立感染症研究所において、免疫部は感染免疫の学問領域から所内横断的協力体制に、加えて、人材育成や国際化に対応するため、研修や国際協力にも参加している。

免疫部では、ウイルス、細菌や原虫・寄生虫など、多種多様な病原体感染症に関する研究や免疫機能に関する研究を実施した。また、品質管理に関する業務、国際協力関係業務、研修業務や共同利用機器管理にも寄与した。

免疫部で実施された研究・業務の概要は以下のとおりである。

調査・研究

I. ウイルス感染症

1. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖制御と病態に関する研究
2. 麻疹に関する研究
3. インフルエンザに関する研究
4. C型肝炎ウイルス (HCV) 感染に関する研究
5. A型肝炎ウイルス (HAV) 抗体検出キット再評価のための基盤技術に関する研究
6. ワクチンに関する基礎的研究

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究
2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究
3. 類鼻疽の宿主防御に関する研究

III. 原虫・寄生虫感染症

1. 内蔵リーシュマニア症における慢性感染機序に関する研究

IV. 免疫機能に関する研究

1. 抗原認識多様性獲得の分子機構におけるプレ B 細胞受容体の機能に関する研究
2. 免疫記憶形成過程における BILL カドヘリン分子の機能に関する研究
3. RP58 遺伝子の造血及び免疫担当細胞に於ける機能解析

品質管理に関する業務

国際協力関係業務

研修業務

共同利用機器管理

人事

平成 24 (2012) 年 4 月 01 日に免疫部主任研究官として寺原 和孝 (前職：免疫部第一室研究員) と小野寺

大志 (前職：免疫部第四室研究員) が、また、免疫部第三室任期付研究員として池尻 藍が任用された。平成 25 (2013) 年 3 月 31 日に免疫部長 小林 和夫が定年退職した。

業績

調査・研究

I. ウイルス感染症

1. ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の増殖制御と病態に関する研究

(1) ヒト化マウスを用いた HIV 感染小型動物モデルの確立、ならびに *in vivo* における HIV 感染機構の解析

重度免疫不全マウス (NOD/SCID/Jak3 KO) の肝臓にヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植してヒト化マウスを作製した。マウス体内でのヒト T 細胞の分化と活性化の特徴について解析した結果、加齢に伴い、活性化メモリー phenotype を示す CD4+ T 細胞の割合が上昇することが明らかとなった。ヒト化マウスに CCR5 指向性 (R5 型) HIV-1 を接種したところ、CD4+ T 細胞のナイーブ/メモリー phenotype の割合に応じて感染性が異なることが明らかとなった。すなわち、ナイーブ CD4+ T 細胞の割合が高いヒト化マウスでは安定した血中ウイルス量が持続するのに対し、メモリー CD4+ T 細胞の割合が高いヒト化マウスでは血中ウイルス量の変動が著しく、ピーク値は前者のヒト化マウスと比べて 10 倍程度高かった。さらに、血中ウイルス量の変動に対して、セントラル/エフェクターメモリー CD4+ T 細胞の絶対数が有意な正の相関、ナイーブ CD4+ T 細胞の絶対数が有意な負の相関を示した。以上の結果から、ヒト化マウスを HIV-1 感染モデルとして適用する際、CD4+ T 細胞の性状を十分に勘案することが重要であると考えられた。[寺原和孝、石毛真行 (熊本大学エイズ学研究センター)、池野翔太 (北里大学生命科学研究所、研究生)、小林和夫、岡田誠治 (熊本大学エイズ学研究センター)、横田恭子]

(2) C-C chemokine receptor type 5 (CCR5) を補助受容体とする HIV-1 の選択的増殖機構の解析

HIV-1 初期感染における CCR5 指向性 (R5 型) HIV-1 の CXCR 指向性 (X4 型) に対する優位な増殖性は昔から知られているが、その機構は不明である。ヒト末梢血から純化した CCR5+CD4+ T 細胞に対して X4 型あるいは R5 型をそれぞれ単独で感染させた結果、膜融合、逆転写、integration に至る過程で X4 型よりも R5 型の方が早く進行する可能性が示唆された。現在は、ヒト化マウスに X4 型・R5 型を同時に感染させた場合について確認している。[石毛真行 (熊本大学エイズ学

研究センター)、寺原和孝、田中勇悦(琉球大学医学部)、岡田誠治(熊本大学エイズ学研究センター)、小林和夫、横田恭子]

(3) HIV 潜伏感染 *in vitro* 解析系モデルの開発

先進国で慢性疾患となった HIV 感染症において、HIV の潜伏感染・持続感染の問題は最も関心が高い。試験管内で HIV が潜伏する機構を解明するため、既存の BSL2 レベルのレンチウイルスベクターの 3'側に我々の開発した蛍光発現 HIV-1 の一部を組み込んで、GFP と Nef が LTR 制御下に発現するレンチウイルスベクターを作製した。このレンチウイルス (Lenti GFP-Nef-LTR) は *tat* 遺伝子を欠いているが、T 細胞の一部は Tat 非依存性に GFP を発現しうることを確認した。[横田恭子、和田 倭(早稲田大学、実習生)寺原和孝、Muhsen Mahmod(協力研究員)、竹山春子(早稲田大学先進理工学部生命医科学科)]

(4) 単一細胞解析技術を用いた HIV 感染進行の解析

BSL3 レベルの感染細胞中のウイルスや多様な細胞 RNA 発現動態を同時に解析することを可能にするため、単一細胞のレベルで PCR 増幅を行う簡易装置の開発や改良を行う共同研究が現在進行中である。一方、デジタル PCR の手法をレンチウイルスの感染初期過程(逆転写過程)の解析に応用する試みも開始した。[鈴木基臣(早稲田大学先進理工学部、研究生)、和田倭(早稲田大学、実習生)寺原和孝、モリテツシ(早稲田大学理工学術院・国際教育センター、協力研究員)、竹山春子(早稲田大学先進理工学部生命医科学科)、横田恭子]

2. 麻疹に関する研究

(1) ヒト化マウスにおける enhanced green fluorescent protein (EGFP) 発現麻疹ワクチン株の増殖と免疫応答の解析

GFP 発現麻疹ワクチン株ウイルス(AIK-C)をヒト化マウスに静脈投与し、感染動態、感染細胞の分布と同定等、基礎的な条件検討を行った。麻疹感染細胞は3日目より出現するが、ウイルス増加とともに CD4 陽性 T 細胞が減少する。そこで今後 T 細胞応答を解析するため、CD4 陽性 T 細胞の数を保持できるウイルス接種量を決定した。また、末梢血細胞中のウイルス RNA を測定する QPCR 法を確立し、ヒト化マウスにおける麻疹感染をモニターすることが可能となった。[池野翔太(北里大学生命科学研究所、研究生)、鈴木元臣(早稲田大学先進理工学部、研究生)、石毛真行(熊本大学エイズ学研究センター)、寺原和孝、駒瀬勝啓・竹田誠(ウイルス第三部)、竹山春子(早稲田大学先進理工学部生命医科学科)、中山哲夫・森川裕子(北里大学生命科学研)、横田恭子]

3. インフルエンザに関する研究

(1) H5N1 高病原性鳥インフルエンザ高感度検出系の確立

免疫部作成の抗 H5HA 単クローナル抗体を、東洋紡(株)が開発した化学発光による抗原検出簡易装置に

応用して H5N1 高病原性鳥インフルエンザ診断キットを共同開発した(特許申請中)。昨年度ベトナムの臨床検体を用いて検証したが、感度が不十分であることが判明した。今年度はキットの条件検討を重ね、以前の 10 倍の感度増強に成功した。そこでベトナム国立衛生疫学研究所(NIHE)の Mai ウイルス部長とホーチミン市のパスツール研究所インフルエンザセンター Long 博士の協力を得て、H5N1 感染者検体を用いた再試験を実施した。その結果、臨床検体(咽頭ぬぐい液等)において高感度にインフルエンザを検出し、H5 亜型診断も可能であることが明らかとなった。[横田恭子、大西和夫、西村研吾(東洋紡株式会社敦賀研究所)高山郁代・影山 努・板村繁之(インフルエンザウイルス研究センター)、小林和夫]

(2) 新型インフルエンザ(H1N1/pdm) ウイルスを特異的に認識するマウスモノクローナル抗体のエピトープ解析

新型インフルエンザウイルスを特異的に認識するマウスモノクローナル抗体を作製し、メーカーとの共同で新型インフルエンザウイルス鑑別用の迅速診断免疫クロマトキットを開発した。本キットに使用している2種類の抗体について、NP タンパクの特定のアミノ酸配列を認識していることを明らかにした。[高橋宜聖、飛梅 実(感染病理部)、小林和夫]

(3) インフルエンザウイルスへの交差防御に寄与する記憶 B 細胞に関する研究

インフルエンザウイルス経鼻感染後の肺において、記憶 B 細胞が長期に渡り維持され、感染防御に寄与することを見いだした。また、この記憶 B 細胞は、脾臓記憶 B 細胞に比べて交差反応性が高く、ウイルス再刺激後に交差結合性中和抗体を産生することを見いだした。[高橋宜聖、福原芳織(臨時研究補助員)、宮台 拓(玉川大学、実習生)、小野寺大志、阿戸 学、築地 信(星薬科大学)、小林和夫]

(4) 不活化全粒子ワクチンに含まれるウイルス RNA による液性免疫記憶の活性化機構に関する研究

インフルエンザ不活化全粒子ワクチンに含まれる RNA は、抗体産生賦活作用を有すると考えられているが、その作用メカニズムは不明である。ウイルス RNA が記憶 B 細胞の再活性化に果たす役割を検証するため、Toll-like receptor (TLR) からのシグナルを欠如したマウスを用いて記憶 B 細胞応答の変化を解析した。その結果、野生型の記憶 B 細胞は、迅速にウイルス粒子に応答し高親和性抗体を産生することが可能である一方で、TLR シグナルを欠損した記憶 B 細胞では、ウイルス粒子への応答速度や抗体の親和性が低下することが明らかとなった。[小野寺大志、高橋宜聖、小林和夫]

(5) ワクチン接種者で誘導された新型インフルエンザ(H1N1/pdm) ウイルスに結合するヒトモノクローナル抗体の作製

ワクチン接種で誘導される抗体の結合部位や交差

反応性を詳細に解析するため、ワクチン接種者の末梢血細胞から H1N1/pdm に特異的に結合する B 細胞を分離し、この単一 B 細胞から抗体 IgH/L 遺伝子をクローニングした。このヒト抗体遺伝子を細胞株に発現し、H1N1/pdm のヘマグルチニンに結合するヒトモノクローナル抗体を作製したところ、複数の亜型に交差結合する抗体が含まれていることが判明した。[高橋宜聖、福原芳織（臨時研究補助員）、西村秀一（東北大学）、萩原温久（萩原医院）、信澤枝里（インフルエンザウイルス研究センター）、小林和夫]

(6) ウイルス感染に対する宿主抵抗因子に関する研究

インフルエンザウイルス感染に際し肺胞上皮由来人細胞株 A549 は感受性であり感染ウイルスを排除できずに死滅する。しかし、その中に多重感染にも関わらず死滅しない細胞集団を得て株化した。インフルエンザウイルス感染抵抗性株 A549-3S はその表現形や増殖において A549 細胞株と違いは見られない。ウイルス吸着から核移行までの間に抵抗性が発揮されることが明らかとなった。その抵抗性メカニズムを解明し宿主側を標的とした耐性ウイルスの生じにくい治療法の開発へと繋がることを目指している。[戸高玲子（非常勤職員）、大島正道、清水一史（日本大学医学部ゲノムセンター、客員研究員）]

(7) インフルエンザウイルス感染における樹状細胞での HIF-1 α の役割

転写因子である HIF-1 α は、炎症による低酸素状態やウイルス感染により誘導され、サイトカイン産生を制御する。しかし、インフルエンザウイルス感染における HIF-1 α の役割は明らかになっていない。そこで HIF-1 α を欠損した樹状細胞にウイルスを感染させると炎症性サイトカインである IL-6 の産生が MAPK 依存的に上昇したことから、HIF-1 α を標的とした新規治療方法の開発へ繋げることを目標としている。[池尻藍、大島正道、小安重夫・永井重徳・藤猪英樹（慶應義塾大学）]

(8) インフルエンザウイルス血球凝集素抗原 (HA) の立体構造予測に基づく型特異的および型共通エпитオープの解析と亜系判別診断法の確立

現在、A 型インフルエンザの亜型を類別する事ができる診断キットは限られている。我々は、H1、H3、H5 の各亜型を正確に迅速かつ簡便に同時判別するキットの開発を目指している。その目的のために、インフルエンザ HA 分子の型特異的ならびに型共通エピトープについて、独自のバイオインフォマティクス的手法、特に、エピトープ立体構造シミュレーションを通して探索し、その性状解析を行っている。この方法に基づいて型特異的および型共通抗体モノクローナル抗体を作製する事により診断性能を飛躍的に高める事が期待できる。トリ由来 H5 だけでなく、ブタ由来 H1 やその他季節性 H1・H3 を鑑別できる免疫学的診断法を開発する。臨床的実用性の高いインフルエンザ亜型診断キットが開発できれば、我が国での輸入感染症

に対する防疫や発展途上国での様々な感染症対策にも役立てることができ、医療面での国際協力にも大きく貢献することになる。[大西和夫、影山 努（インフルエンザウイルス研究センター）、田中仁喜（早稲田大学大学院基幹理工学研究科）、西村研吾（東洋紡株式会社）、藤 博幸（産業技術総合研究所）、横田恭子]

(9) 不活化全粒子ワクチンに含まれるウイルス RNA による液性免疫記憶の再活性化機構に関する研究

インフルエンザワクチンは以前に受けた感染やワクチン接種等によって形成された記憶 B 細胞を再活性化させることにより機能している。しかし、その記憶 B 細胞に対する奏功機序はほとんど明らかになっていない。現在我が国で使用されている 2 種類のインフルエンザワクチンの記憶 B 細胞に対する再活性化機能を解析した結果、不活化全粒子ワクチンに含まれるウイルス RNA が記憶 B 細胞内因性の TLR シグナルを誘起させることにより、その抗体産生応答の迅速性、親和性、また中和活性の向上に寄与している事を明らかとした。[小野寺大志、高橋宜聖、小林和夫]

(10) インフルエンザワクチン接種により形成される長期生存型抗体産生細胞の CD4 陽性細胞による制御機構の解析

インフルエンザワクチン等によって形成された長期抗体産生細胞は数ヶ月～数十年に渡り骨髄で維持され、特異抗体を長期間に渡り供給している。この長期に渡る維持機構を解明する一端として、インフルエンザワクチン接種後のこれらの細胞群の性状解析を行った。その結果、細胞表面上に CD80、MHCclassII、CD40 といった分子群が発現し、CD4 陽性細胞により細胞の維持、抗体産生量に制限がかけられていることを明らかとした。この制御メカニズムの解明によりワクチンの持続効果の改善に貢献すると期待される。[小野寺大志、高橋宜聖、阿戸 学]

(11) 骨髄における長期生存型抗体産生細胞の生体イメージング技術による維持機構の解明

骨髄の長期生存型抗体産生細胞 (LLPC) はこれまでストローマ細胞や顆粒球等によって IL-6、APRIL 等が供給されることによって生存が維持されていることが示されている。しかし、これまで生体において視覚的にこれらの細胞群との相互作用を解明した例はない。今回我々は 2 光子レーザー顕微鏡を用いた生体イメージング技術と YC3.60 (細胞内 Ca⁺⁺ FRET sensor) トランスジェニックマウスを用いることにより LLPC の生体内における細胞の挙動、シグナル伝達過程を動的に捉えることに成功した。現在これらの技術を用いてインフルエンザワクチン接種後の LLPC の維持機構の解明を行っている。[小野寺大志、安達貴弘・鏑田武志・鳥山一（東京医科歯科大学）、石井 優・菊田順一（大阪大学）、高橋宜聖、阿戸 学]

4. C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に関する研究

(1) HCV 感染に見られる short RNA に関する研究

C型肝炎患者血液中及び肝組織内に HCV ウイルス short RNA が存在しその量比がウイルスの感染性、活動性と逆相関することを明らかにした。この short RNA 産生維持機構の解析を通してウイルス複製のメカニズムを解析し、現在確立されている特殊な細胞培養系ではなく一般的なウイルス genotype における効率よいウイルス細胞培養系を確立する。C型肝炎治療におけるインターフェロン (IFN) の治療効果判定に short RNA が有用か調べた。short RNA の量比はウイルスの感染性、活動性と逆相関し IFN 治療効果判定の有用な基準となることが明らかとなった。さらに short RNA の産生メカニズムについて検討している。short RNA によるウイルス由来のペプチドの存在が蛍光抗体法等により示唆されており、ウイルス持続感染と癌化に関わる可能性も考えて検討している。[清水洋子 (神戸大学大学院医学研究科、客員研究員)、大島正道、戸高玲子 (非常勤職員)、土方美奈子 (国立国際医療研究センター研究所)、吉倉 廣 (CODEX)]

(2) C型肝炎感染患者から分離した二種類のモノクローナル抗体の解析

C型肝炎感染患者血清から採取したリンパ球を Epstein-Barr ウイルス法により不死化し二種類のモノクローナル抗体(#37,#55)を得た。エピトープマッピングではそれぞれ 429 から 652,508 から 607 であった。#37 は中和活性を示さなかったが、#55 は全ての genotype に対して中和活性を示したため#55 は抗体治療に発展する可能性が示唆された。[清水洋子 (神戸大学大学院医学研究科、客員研究員)、土方美奈子 (国立国際医療研究センター研究所)、大島正道、吉倉廣 (CODEX)、Alter HJ・Purcell RH (アメリカ国立衛生研究所(NIH))、堀田 博 (神戸大学)]

(3) HCV 持続感染における RNA 干渉機構の解析

我々が発見した TSN および TRAX は、TSN/TRAX 複合体を形成して miRNA (siRNA) の取り込み・相補的 RNA の切断に関わる RISC (RNA-induced silencing complex) の構成成分として、近年注目されている DNA,RNA 結合蛋白質である。そこで本研究では、C型肝炎 RNA ウイルス (hepatitis C virus, HCV) の持続感染成立に関わる分子機構の一端を明らかにするために、TSN/TRAX の関与する RNA 干渉 (RNAi) の役割に着目して研究を実施した。昨年度までに、(1)TRAX 分子単独では肝培養細胞内で存在できないこと、(2)TSN と複合体を形成できないとプロテアソーム分解系によりタンパク質レベルで分解を受けることを明らかにした。本年度はまず、様々な TRAX 欠損変異体を作製し、分解に重要な部位の検討を行った。その結果、TRAX の C 末領域が分解に重要であることがわかった。しかし、C 末領域のリジン残基全てに変異を入れた場合でもプロテアソーム依存性の分解が見られたことから、ポリユビキチン化とは異なるメカニズムが分解に関与している可能性が示唆され、TRAX 分子の細胞内制御系についてはさらなる検討が必要と考えられた。抗 TRAX 抗体については、これまで C 末側を認識する抗体しか有していなかったが、上記の

検討を進めるためにも N 末端側を認識する抗体が必要と考え、当該ポリクローナル抗体を樹立した。また、HCV 感染が可能である複数のヒト肝培養細胞系を用いて、TRAX 分子の siRNA によるノックダウンを行い HCV 感染・増殖を検討した結果、すべての場合で有意に HCV 増殖が抑制された。今後、TRAX 分子に着目して HCV 増殖との関連をさらに検討していきたい。[深澤征義(細胞化学部)、石田礼子(協力研究員)、葛西正孝]

5. A型肝炎ウイルス (HAV) 抗体検出キット再評価のための基盤技術に関する研究

HAV は糞口感染によって伝播し、その発生状況は衛生環境に左右されることから、急性 A型肝炎の感染予防対策は社会的に重要な問題として認識されている。HAV 感染予防対策の基礎となる急性 A型肝炎体外診断薬として、現行では血清中の抗 HAV 抗体を検出するキットが複数市販されている。これらのキットは数年ごとに感度・特異性の向上が図られて新しいバージョンに置き換わっており、これらの改良の技術的基礎を把握することが市販されるキットの品質を担保する上で必要不可欠である。特に近年の国内流行株に対する検出能を再評価するための技術基盤を整備し、今後上市が予測される HAV 抗原検出新世代キットなどの評価技術を確立して再評価を進めることにより、市販される急性 A型肝炎体外診断薬の品質を科学的根拠に基づいて担保することができる。[孫琳・陳富 (筑波大学大学院生命環境科学研究科、研究生)、山口沙由里(非常勤職員)、大西和夫]

6. ワクチンに関する基礎的研究

(1) サルエイズワクチンモデルにおける T細胞機能の解析

新たなエイズ予防ワクチンとして、センダイウイルスベクターを用いた CTL 誘導型ワクチンが注目を浴びている。このワクチン奏功機序の解明の一端として、SIV 感染サルモデルにおいてウイルス制御と関連性のあるウイルス抗原特異的 T細胞反応の同定を進めている。抗原特異的 T細胞反応について、5種類のエフェクター因子の発現能に基づく量的 (頻度) および質的 (多機能性) 評価を行った結果、感染時期 (急性期、慢性期) によってウイルス制御と関連性を示す抗原特異的 T細胞反応が異なることを認めた。[寺原和孝、横田恭子、光木裕也 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、俣野哲朗 (エイズ研究センター)]

(2) ワクチン免疫に応答する抗体レパートリーの網羅的解析に関する基礎研究

ワクチンの免疫原性を測定するうえで、ワクチン免疫により誘導される抗体分子全ての抗原認識特異性 (抗体レパートリー) とその存在量を網羅的かつ定量的に解析する事が出来れば理想的である。本研究では、近年急速な進展を見た次世代シーケンサ技術を応用し、独自の方法を開発してワクチンなどの抗原免疫で惹起される抗体応答の全体像を網羅的に解析する方法の開発を試みた。その結果、マウスモデルにおい

て、抗体レパトリー全体像の網羅的に解析する新規手法の確立に成功した。本方法を用いて、ワクチンやワクチン製造株の特性に応じた性能を評価する品質管理試験を確立すれば、ワクチンが一定の品質で供給され国民の健康や医療費の抑制などに貢献できる。[大西和夫、河野直子・板村繁之（インフルエンザウイルス研究センター）]

（3）インフルエンザワクチン安全性試験としての白血球減少試験の免疫学的検証

インフルエンザワクチン検定の白血球減少試験における白血球減少活性の免疫学的意義を解析するため、ワクチン投与後のマウス白血球動態とその機序を解析した。その結果、全粒子ワクチン内に安定した状態で存在するウイルス RNA が、白血球の RNA センサーである Toll-like Receptor-7 と、そのシグナルのアダプター分子である Myd-88 を介したシグナルによって IFN α の産生を誘導し、大量に産生された IFN α が、ワクチン投与後の白血球減少を引き起こす因子であることが明らかとなった。

さらに、この白血球減少の機序は、走化因子による白血球の体内移動ではなく、アポトーシスの誘導による白血球の細胞死によって起こることが示唆された。以上のことから、不活化全粒子インフルエンザワクチンの投与は、末梢血白血球の低下をもたらし、その後の免疫応答に影響を及ぼす可能性が示された。[阿戸 学、高橋宜聖、藤猪英樹（慶応大学医学部、協力研究員）、板村繁之・田代真人（インフルエンザウイルス研究センター）、堀内善信・荒川宜親（細菌第二部）、橋本修一（㈱カイオム）、加地友弘・竹森利忠（理化学研究所）]

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究

（1）抗酸菌の sliding 能欠損株における細胞への取り込みの減少

抗酸菌は菌体表面に厚い脂質の層を持ち、増殖に伴って表面を広がる sliding 能を示す。作成した sliding 能欠損変異株では、細胞における菌の取り込みが減少することが分かった。変異株の一つでは非結核性抗酸菌に特異的な糖脂質の GPL が欠落していた。既に GPL は sliding 能に貢献することが示唆されており、これと同様もしくは類似の機構が細胞へアプローチする際にも働いていると推察される。[岡部真裕子、大原直也（岡山大学大学院医歯薬総合研究科、客員研究員）、藤原永年・中 崇（大阪市立大学大学院医学研究科）、阿戸 学、小林和夫]

（2）潜在性結核菌感染症

多くの活動性成人結核は潜在性結核菌感染に起因する。潜在性結核菌感染者は全世界人口の約 30% であり、結核対策に重要である。潜在性結核菌感染における休眠菌の制御系を分子生物学的に解析した。Prodrug であるイソニアジド（INH）は抗酸菌保有 catalase（katG）により抗菌活性が誘導される。休眠抗酸菌は高分子合成を阻害する抗酸菌 DNA 結合分子（MDP1）

を高発現し、MDP1 は katG 遺伝子を負に制御することにより、catalase 発現を抑制し、イソニアジド耐性を獲得することが判明した。[仁木 誠・仁木満美子・尾関百合子・松本壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科）、立石善隆（国立病院機構刀根山病院）、切替照雄（国立国際医療研究センター研究所）、小林和夫]

また、休眠期抗酸菌関連蛋白質を抗原として、潜在性結核菌感染の血清診断を試みた。血清抗 MDP1 や Ag85-IgG 抗体価は潜在性（治癒後）結核患者で活動性結核に比し、有意に高値を示した。潜在性結核菌感染症の血清診断で結核菌由来 MDP1 や Ag85 抗原は有用な候補抗原と考えられる。[岡 真優子・仁木満美子・松本壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科）、北田清悟・前倉亮治（国立病院機構刀根山病院）、小林和夫]

結核高蔓延国であるケニア共和国において、潜在性結核菌感染率の把握と感染リスクの特定を目的とし、学生を対象に調査を行った。結核菌特異的抗原に対する免疫応答を調べ結核菌感染者の検出を行ったところ、地域により感染率は大幅に異なることが分かった。また多重ロジスティック回帰分析によるリスク検討を行い、結核菌感染との関連が示唆される複数の検査項目を特定した。[岡部真裕子、小林和夫、阿戸 学、尾関百合子・井上 学・松本壮吉（大阪市立大学大学院医学研究科）]

（3）Mycobacterium avium complex（MAC）感染症の迅速血清診断

MAC 感染症は「臨床所見（画像、経過）および微生物学的検査」を総合的に考慮し診断される。このため、確定診断に長期間（1 ヶ月以上）を要することが多い。多施設臨床試験結果から、MAC 特異抗原（糖脂質ペプチド）を用いたヒト血清抗体検出による診断の感度：84%、特異度：100%であることが判明し、迅速・簡便血清診断（所要時間：約 3 時間）として有用である。体外診断用医薬品として製造販売承認後、薬価収載され、2012 年 9 月から一般臨床検査機関（BML）における受託検査対象項目となった（キャピリア MAC 抗体 ELISA）。加えて、台湾におけるキャピリア MAC 抗体 ELISA の臨床性能評価試験を開始した。[小林和夫、北田清悟・前倉亮治（国立病院機構刀根山病院）]

2. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究

（1）劇症型溶連菌感染症における新規未熟骨髄系細胞の役割

劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関わる宿主防御因子については不明な点が多い。ヒト劇症型感染例および劇症型感染マウスの血中サイトカイン量を測定した結果、種々のサイトカインの中でも特にインターフェロン γ （IFN- γ ）量が増大していることが判明した。IFN- γ 中和抗体投与マウスや IFN- γ 欠損マウスを劇症型感染させると、コントロールマウスと比べ急速に死亡したことから、劇症型感染における IFN- γ は宿主防御因子の一つであると考えられた。細胞表面抗原の詳細なフローサイトメトリー解析から、感染初期の IFN- γ は T 細胞や NK 細胞由来ではなく、リング状の核を有する新規未熟骨髄系細胞（IFN- γ -producing immature

myeloid cells; γ IMCs) から産生されることを見出した。さらに γ IMCs を養子細胞移植したマウスは劇症型感染に抵抗性を持つことが示され、劇症型溶血性レンサ球菌感染症において γ IMCs が宿主防御的に機能していることが明らかとなった。しかしながら、IFN- γ 投与マウスでは菌クリアランスは改善されるものの生存率の改善は認められず、 γ IMCs が産生する IFN- γ 以外の宿主防御因子の存在が示唆された。[松村隆之、阿戸 学、池辺忠義・大西 真(細菌第一部)、渡邊治雄(所長)、小林和夫]

3. 類鼻疽の宿主防御に関する研究

(1) 類鼻疽における糖尿病患者由来好中球の NETs 防御機能異常

類鼻疽は類鼻疽菌 *Burkholderia pseudomallei* の感染によって起こる重篤で治療困難な感染症である。本感染症の第一線防御細胞である好中球は、*B. pseudomallei* を貪食して殺菌するだけでなく、自身の核酸を顆粒内タンパク分解酵素などとともに細胞外へ放出し、核酸網に捕えられた細菌を殺菌する機構 (Neutrophil exudating Traps:NETs) が知られている。*B. pseudomallei* は、III 型分泌機構および莢膜によって NETs の放出を負に制御していることが判明した。さらに、類鼻疽発症危険因子である糖尿病のコントロール不良患者から採取された好中球は、健常人好中球に比べ、NETs の放出は抑制されていることが明らかになった。以上より、NETs 放出機構の修飾が、類鼻疽の病態と関連していることが示唆された。[阿戸 学、Donporn Riyapa・Darawan Rinchai・Chidchamai Kewcharoenwong (研究生)・Ganjana Lertmemongkolchai (Khon Kaen 大学医療学部、タイ王国)]

III. 原虫・寄生虫感染症

1. 内蔵リーシュマニア症における慢性感染機序に関する研究

(1) CD4⁺Foxp3⁺レギュラトリーT細胞の役割

内蔵リーシュマニア症を起こす原虫 *Leishmania donovani* のマウス感染において、肝臓の感染は、獲得免疫系の活性化により肉芽腫が形成され、一過性であることが知られている。しかし、NIK 突然変異によりリンパ節を欠損する *aly/aly* マウスに *L. donovani* を感染させると、持続感染となることが判明した。*aly/aly* マウスでは、慢性感染期肝臓の未成熟な肉芽腫内に多数の CD4⁺Foxp3⁺レギュラトリーT細胞 (Treg) が存在しており、抗体の投与によってこれらの Treg を除去すると、野生型マウスとほぼ同程度の感染の改善を認めた。さらに、組織切片中の肉芽腫領域の mRNA 発現を解析した結果、*aly/aly* マウスにおいて Foxp3 および抑制性サイトカイン IL-10mRNA の発現増加が認められた。以上より、*aly/aly* マウスにおける *L. donovani* 感染の持続は、増加した Treg の免疫抑制によることが明らかとなった。[阿戸 学、Saruda Tiwananthagorn・櫻井達也・片倉 賢(北海道大学大学院獣医学研究科)、岩渕和也(北里大学大学院医療系研究科)]

IV. 免疫機能に関する研究

1. 抗原認識多様性獲得の分子機構におけるプレ B 細胞受容体の機能に関する研究

抗体の抗原認識多様性獲得の分子機構を知る目的でプレ B 細胞受容体の機能を解析している。プレ B 細胞受容体は抗体 VDJ 遺伝子再構成の品質管理をする受容体で、非免疫グロブリン領域 (Non-Ig 領域) と呼ばれる特徴的なドメインが受容体の活性化に重要な働きを担うことを明らかにしてある [Nature Immunology 4, 849-856, 2003]。当該分子の分子動力学法および機能不全突然変異体による解析を行っている。この研究は、抗体の抗原認識多様性を飛躍的に高める技術の基礎となり、感染症に対するワクチン開発の理論的枠組みの形成に寄与する。[大西和夫、野口保・藤 博幸(産業技術総合研究所)、藤本浩文(放射能管理室)、傳 舟一(筑波大学大学院生命環境科学研究科、研究生)、Lill Martensson(バブラハム研究所、英国)、Fritz Melchers(マックス・プランク感染生物学研究所、ドイツ連邦共和国)]

2. 免疫記憶形成過程における BILL カドヘリン分子の機能に関する研究

ワクチンにより誘導される免疫記憶の形成・発動過程を知ることは、ワクチン効果の最適化につながる。我々が同定・クローニングした BILL-cadherin (Eur. J. Immunol.35:957-963 (2005)) は、免疫担当 B 細胞及び小腸上皮細胞等粘膜免疫関連組織に強く発現する分子で、この遺伝子を欠損させたマウスでは免疫記憶機能にも異常がある。BILL-cadherin の作用機序を分子レベルで明らかにすることにより、免疫記憶形成に秀でた新しいワクチン技術の開発を試みる。[傳 舟一(筑波大学大学院生命環境科学研究科、研究生)、清水健之(高知大学医学部)、沼田 治(筑波大学大学院生命環境科学研究科)、Fritz Melchers(マックス・プランク感染生物学研究所、ドイツ連邦共和国)、大西和夫]

3. RP58 遺伝子の造血及び免疫担当細胞に於ける機能解析

RP58 は我々によって発見された転写抑制蛋白 RP58 をコードする遺伝子である (EMBOJ. 2001, J Biol Chem 1998)。また、KO マウスを用いた解析によって、RP58 が basic HLH 型転写因子の Inhibitor である Id1-Id4 の発現を抑制して神経前駆細胞の分裂能を抑えていることを明らかにした (Cell Reports 2013, EMBOJ. 2012, Dev Cell 2009, Dev Biol 2009)。しかし、RP58KO マウスが neonatal lethal (新生致死) であるため、RP58 遺伝子の造血/免疫担当細胞における機能は不明のまま残されている。そこで、RP58KO マウス (Ly5.2) の Fetal Liver 細胞を致死量放射線照射した C57BL/6 (Ly5.1) マウスや RAG-1KO マウスに骨髄移植して、免疫担当細胞の再生に及ぼす影響を明らかにする予定である。[山崎 聡・中内啓光、(東京大学医科学研究所)、石田礼子(協力研究員)、葛西正孝]

品質管理に関する業務

I. 急性 A 型ウイルス (HAV) 肝炎診断薬承認前審査業務体外診断薬委員会業務

体外診断薬委員会に提出された体外診断薬の承認前検査申請について審査を行う。承認前検査担当項目として、承認申請のあった A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体測定用キットについて感度、特異性及び再現性試験を標準血清パネルを用いて行う。また、この検査に必要な HAV 抗体国内血清パネルの整備を行う。すなわち、国内で発生する HAV 集団感染などに際して IgM 型 HAV 抗体陽性血清を収集し、抗体価を測定評価して血清パネルを拡充する。これまでに日本赤十字社の協力を得て、IgG 型 HAV 抗体陽性血清多数について公的標準パネルの整備を行った。急性 A 型肝炎の発生報告数は年々減少傾向にあり、HAV 抗体陽性血清の確保が困難になってきている。今後さらに HAV 抗体陽性血清をインフォームドコンセントの上で血清検体の提供を受け、その品質を管理して HAV 抗体国内血清パネルの整備を続ける。この整備事業は、「ウイルス検出を目的とした体外診断薬の再評価技術基盤に関する研究」(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)の補助を受けて進めている。[大西和夫、山口沙由里(非常勤職員)、小林和夫]

国際協力関係業務

I. 台湾 CDC-抗酸菌センターおよび国立台湾大学医学院附設医院内科と肺 MAC 感染症の血清診断について、双方のヒトを対象とする医学研究倫理審査委員会で承認後、キャピリア MAC 抗体 ELISA の臨床性能評価試験を開始した。[小林和夫、阿戸 学、周 如文(台湾行政院衛生署疾病管制局)、王 振源(国立台湾大学医学院附設医院内科部)、北田清悟・前倉亮治(国立病院機構刀根山病院)]

II. Khon Kaen 大学(タイ王国)と細菌感染症(特に、類鼻疽)の免疫応答について共同研究を推進し、4 月に Khon Kaen 大学の博士課程(後期)大学院生 1 名を研究生として、博士課程(前期)大学院生 2 名を実習生として 2013 年 1 月に受け入れ、実験手技と共同研究の指導にあたった。[阿戸 学、横田恭子、高橋宜聖]

III. 「HIV 感染診断とモニタリングのための実験室検査技術」に関する JICA 国際研修でウイルス感染免疫の講義を担当した。[横田恭子]

研修業務

I. 医師卒後臨床研修

医師卒後臨床研修として「結核など抗酸菌感染症」に関し、10 月 22 日、講義した。[小林和夫]

II. 大学など教育機関における講義や研修

大阪市立大学医学部(5 月 2 日)、慶応大学医学部(5 月 25 日)、早稲田大学化学・生物総合管理再教育講座(知の市場:感染症総合管理 1a、6 月 5 日)、鳥取大学医学部生命科学科(11 月 16 日)などで招請講義した。[阿戸 学]

早稲田大学先進理工学部(6 月 25 日、7 月 2 日、9 日)で講義を行った。[松村隆之]

長崎大学熱帯医学研究所や大学院医歯薬学総合研究科(5 月 24 日)、大阪市立大学医学部講義(5 月 31 日)、早稲田大学化学・生物総合管理再教育講座(知の市場:感染症総合管理 1b、9 月 25 日)、昭和大学医

学部(10 月 25 日)・薬学部(11 月 5 日)、岡山大学歯学部(12 月 12 日)などで招請講義した。また、栃木県地域保健福祉職員研修(結核など抗酸菌感染症の現状と対策)を担当した(10 月 17 日)。[小林和夫]

共同利用機器管理

所内・所外の利用者による機器の利用を円滑にするため、機器の定期的な保守、点検を行い、故障等のトラブルには早急に対処した。機器の使用に関する予約と使用記録を管理・保存し、平成 24 年度の使用実績は、884 回、1915 時間であった。また、新規使用者や、特殊な操作法を希望する使用者に関しては、個別に技術指導を行った。[泉山枝里子(非常勤職員)、高橋宜聖、小林和夫]

発表業績一覧

I. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Terahara, K., Ishige, M., Ikeno, S., Mitsuki, Y-y, Okada, S., Kobayashi, K. and Tsunetsugu-Yokota, Y. 2013 Expansion of activated memory CD4+ T cells affects infectivity of CCR5-tropic HIV in humanized NOD/SCID/JAK3. *PLoS One* 8:e53495.
- 2) Takeuchi, K., Nagata, N., Kato, S., Ami, Y., Suzaki, Y., Suzuki, T., Sato, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y., Mori, K., Nguyen, V. N., Kimura, H., and Nagata, K. 2012 Wild-type measles virus with the hemagglutinin protein of the Edmonston vaccine strain retains wild-type tropism in macaques. *J. Virol.* 86:3027-3037.
- 3) Mitsuki, Y-Y., Terahara, K., Shibusawa, K., Yamamoto, T., Tsuchiya, T., Ishige, M., Kobayashi, K., Morikawa, Y., Nakayama, T., Takeda, M., Yanagi, Y., and Tsunetsugu-Yokota, Y. 2012 HIV-1 infection ex vivo accelerates measles virus infection by upregulating signaling lymphocytic activation molecule (SLAM) in CD4+ T cells. *J. Virol.* 86:7227-7234.
- 4) Nomura, T., Yamamoto, H., Shiino, T., Takahashi, N., Nakane, T., Iwamoto, N., Ishii, H., Tstukamoto, T., Kawada, M., Matsuoka, S., Takeda, A., Terahara, K., Tsunetsugu-Yokota, Y., Iwata-Yoshikawa, N., Hasegawa, H., Sata, T., Naruse, T.K., Kimura, A., Matano, T. 2012 Association of major histocompatibility complex class I haplotypes with disease progression after simian immunodeficiency virus challenge in Burmese rhesus macaques. *J. Virol.* 86:6481-6490.
- 5) Sugimoto, C., Nakamura, S., Hagen, S.I., Tsunetsugu-Yokota, Y., Villinger, F., Ansari, A.A., Suzuki, Y., Yamamoto, N., Nagai, Y., Picker, L.J., Mori, K. 2012 Glycosylation of SIV influences immune-tissue targeting during primary infection that leads to immunodeficiency or viral control. *J. Virol.* 86:9323-9336.
- 6) Tsunetsugu-Yokota, Y. and Terahara, K. 2012 Receptor usage and the pathogenesis in acute and

- chronic virus infections. Editorial, *Front. Microbiol.* 3:289.
- 7) Ato M, Takahashi Y, Fujii H, Hashimoto S, Kaji T, Itamura S, Horiuchi Y, Arakawa Y, Tashiro M, Takemori T. 2013. Influenza A whole virion vaccine induces a rapid reduction of peripheral blood leukocytes via interferon- α -dependent apoptosis. *Vaccine*. In Press.
 - 8) Matsumura T, Kobayashi K, Ato M. 2013. Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and their related cell subpopulations. *The Research and Biology of Cancer I*. iConcept Press. ISBN: 978-1477554-99-9. In Press
 - 9) Riyapa D, Buddhisa S, Korbsrisate S, Cuccui J, Wren B, Stevens M, Ato M, Lertmemongkolchai G. 2012. Neutrophil extracellular traps exhibit antibacterial activity against *Burkholderia pseudomallei* and are influenced by bacterial and host factors. *Infect. Immun.* Nov;80(11):3921-3929.
 - 10) Tiwananthagorn S, Iwabuchi K, Ato M, Sakurai T, Kato H, Katakura K. 2012. Involvement of CD4+ Foxp3+ regulatory T cells in persistence of leishmania donovani in the liver of alymphoplastic aly/aly mice. *PLoS Negl Trop Dis.* 6(8): e1798.
 - 11) Nakato G, Hase K, Suzuki M, Kimura M, Ato M, Hanazato M, Tobiume M, Horiuchi M, Atarashi R, Nishida N, Watarai M, Imaoka K, Ohno H. 2012. *Brucella abortus* exploits a cellular prion protein on intestinal M cells as an invasive receptor. *J Immunol.* 189(4):1540-1544.
 - 12) Onodera T, Takahashi Y, Yokoi Y, Ato M, Kodama Y, Hachimura S, Kurosaki T, Kobayashi K. 2012. Memory B cells in the lung participate in protective humoral immune responses to pulmonary influenza virus reinfection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109(7): 2485-2490. d
 - 13) Shimizu YK, Hijikata M, Oshima M, Shimizu K, Alter HJ, Purcell RH, Yoshikura H, Hotta H. 2013. Isolation of human monoclonal antibodies to the envelope e2 protein of hepatitis C virus and their characterization. *PLoS One.* 8(2):e55874.
 - 14) Sugamata, R. H. Dobashi, T. Nagao, K. Yamamoto, N. Nakajima, Y. Sato, Y. Aratani, M. Oshima, T. Sata, K. Kobayashi, S. Kawachi, T. Nakayama, and K. Suzuki. 2012. Contribution of neutrophil-derived myeloperoxidase in the early phase of fulminant acute respiratory distress syndrome induced by influenza virus infection. *Microbiol. Immunol.* 56:171-182.
 - 15) Kurebayashi, Y., Nagai, S., Ikejiri, A., Ohtani, M., Ichiyama, K., Baba, Y., Yamada, T., Egami, S., Hoshii, T., Hirao, A., Matsuda, S., and Koyasu, S. 2012. PI3K-Akt-mTORC1-S6K1/2 axis controls Th17 differentiation by regulating Gfi1 expression and nuclear translocation of ROR γ . *Cell Reports* 19: 360-373.
 - 16) Kurebayashi, Y., Nagai, S., Ikejiri, A., and Koyasu, S. 2012. Recent advances in understanding the molecular mechanisms of the development and function of Th17 cells. *Genes Cells* 18: 247-265.
 - 17) Kaji, T., Ishige, A., Hikida, M., Taka, J., Hijikata, A., Kubo, M., Nagashima, T., Takahashi, Y., Kurosaki, T., Okada, M., Ohara, O., Rajewsky, K., Takemori, T. 2012. Distinct cellular pathways select germ-line encoded and somatically mutated antibodies into immunological memory. *J. Exp. Med.*, 209: 2079-2097.
 - 18) Yanagibashi, T., Hosono, A., Oyama, A., Tsuda, M., Suzuki, A., Hachimura, S., Takahashi, Y., Morose, Y., Itoh, K., Hirayama, K., Takahashi, K., Kaminogawa, S. 2013. IgA production in the large intestine is modulated by a different mechanism than in the small intestine: *Bacteroides acidifaciens* promotes IgA production in the large intestine by inducing germinal center formation and increasing the number of IgA+ B cells. *Immunobiol.* 218: 645-651.
 - 19) Knoll M, Yanagisawa Y, Simmons S, Engels N, Wienands J, Melchers F, Ohnishi K. 2012. The non-Ig parts of the VpreB and $\lambda 5$ proteins of the surrogate light chain play opposite roles in the surface representation of the precursor B cell receptor. *J. Immunol.* 188: 6010-6017.
 - 20) Ohnishi K., Takahashi Y., Kono N., Noriko Nakajima N., Mizukoshi F., Misawa S., Yamamoto T., Mitsuki Y., Fu S., Hirayama N., Ohshima M., Ato M., Kageyama T., Odagiri T., Tashiro M., Kobayashi K., Itamura S. and Tsunetsugu-Yokota Y. 2012. Immunological detection of H5N1 influenza viruses by newly established monoclonal antibodies. *Jpn. J. Infect. Dis.* 65: 19-27.
 - 21) Ohtaka-Maruyama C, Hirai, S., Miwa, A., Heng, JI., Shitara, H., Ishii, R., Taya, C., Kawano, H., Kasai, M., Nakajima, K., and Okado, H. 2013. RP58 regulates the multipolar-bipolar transition of newborn neurons in the developing cerebral cortex. *Cell Reports.* 21: 458-471.
 - 22) Ishida, R., Aoki, K., Nakahara, K., Fukuda, Y., Ohhori, M., Saito, Y., Kano, K., Matsuda, J., Asano, S., Maziarz, RT., and Kasai, M. 2012. Translin/TRAX deficiency affects mesenchymal differentiation programs and induces bone marrow failure. *Stem Cells and Human Diseases (Springer-Verlag, Chapter 21 p468-476).*
 - 23) Hirai, S., Miwa, A., Ohtaka-Maruyama C, Kasai, M., Okabe, S., Hata, Y., and Okado, H. 2012. RP58 controls neuron and astrocyte differentiation by downregulating the expression of Id1-4 genes in the developing cortex. *EMBO J.* 31: 1190-1202.
 - 24) Niki, M., M. Niki, Y. Tateishi, Y. Ozeki, T. Kirikae, A. Lewin, Y. Inoue, M. Matsumoto, J. I. Dahl, H. Ogura, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2012. A novel mechanism underlying growth phase-dependent tolerance to isoniazid in mycobacteria. *J. Biol. Chem.*

287: 27743-27752.

- 25) Tamaru, A., C. Nakajima, T. Wada, M. Inoue, R. Kawahara, R. Maekura, Y. Ozeki, H. Ogura, K. Kobayashi, Y. Suzuki, and S. Matsumoto. 2012. Dominant incidence of multidrug and extensively drug-resistant specific *Mycobacterium tuberculosis* clones in Osaka prefecture, Japan. PLoS One 7: e42505.
- 26) Tateishi, Y., S. Kitada, K. Miki, R. Maekura, Y. Ogura, Y. Ozeki, Y. Nishiuchi, M. Niki, T. Hayashi, K. Hirata, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2012. Whole-genome sequence of the hypervirulent clinical strain *Mycobacterium intracellulare* M.i.198. J. Bacteriol. 194: 6336.
- 27) Osada-Oka, M., Y. Tateishi, Y. Hirayama, Y. Ozeki, M. Niki, S. Kitada, R. Maekura, K. Tsujimura, Y. Koide, N. Ohara, T. Yamamoto, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2013. Antigen 85A and mycobacterial DNA-binding protein 1 are targets of immunoglobulin G in individuals with past tuberculosis. Microbiol. Immunol. 57: 30-37.
- 28) Fukuda, T., T. Matsumura, M. Ato, M. Hamasaki, Y. Nishiuchi, Y. Murakami, Y. Maeda, T. Yoshimori, S. Matsumoto, K. Kobayashi, and Y. S. Morita. 2013. Critical roles for lipomannan and lipoarabinomannan in cell wall integrity of mycobacteria and pathogenesis of tuberculosis. mBio 4: e00472-00412.
- 29) Fujiwara, N., S. Porcelli, T. Naka, I. Yano, S. Maeda, H. Kuwata, S. Akira, S. Uematsu, T. Takii, H. Ogura, and K. Kobayashi. 2013. Bacterial sphingophospholipids containing non-hydroxy fatty acid activate murine macrophages via Toll-like receptor 4 and stimulate bacterial clearance. Biochim. Biophys. Acta 1831: 1177-1184.
- 30) Kasama, T., H. Furuya, R. Yanai, K. Ohtsuka, R. Takahashi, N. Yajima, Y. Miwa, and K. Kobayashi. 2012. Correlation of serum CX3CL1 level with disease activity in adult-onset Still's disease and significant involvement in hemophagocytic syndrome. Clin. Rheumatol. 31: 853-860.

2. 和文発表

- 1) 松村隆之、阿戸 学、小林和夫. 2012. 結核および非結核性抗酸菌感染症の診断. リウマチ科 47(4) 427-435.
- 2) 小林和夫、松村隆之、阿戸 学. 2012. 結核や非結核性抗酸菌感染症の動向と最近の話題. JBSA Newsletter 2(3) 6-10.
- 3) 松本壮吉、尾関百合子、小林和夫. 2012. 新しい結核ワクチン開発の展望. 臨床と微生物 39: 131-136.
- 4) 小林和夫、松村隆之、阿戸 学. 2012. 解説. 結核や非結核性抗酸菌感染症の動向と最近の話題. JBSA Newsletter 2(3): 6-10.
- 5) 池尻 藍、永井重徳、小安重夫. 2012. HIF-1 α と低酸素がもたらす T 細胞分化への影響、実験医学、

羊土社、30(8) 1264-1269

- 6) 池尻 藍、永井 重徳、小安 重夫. 2012. 低酸素環境下での Th17 細胞の分化、臨床免疫・アレルギー科、科学評論社、58(6) 728-735.
- 7) 大西和夫. 2012. 免疫学・感染症の項目担当. 「生物小事典 (電子辞書化)」猪川倫好監修、三省堂編修所編、三省堂.
- 8) 小野寺大志、高橋宜聖、小林和夫. 2012. B 細胞内因性 TLR シグナルによる B 細胞応答の制御機構. 臨床アレルギー科、科学評論社、58(3) 275-282.
- 9) 小野寺大志. 2013. Ca²⁺イオンは細胞膜脂質の荷電状態を調節する事により T 細胞抗原受容体の活性化を制御する. 細胞工学、秀潤社、32(3) 323.
- 10) 小野寺大志. 2013. 腸内細菌叢は CX3CR1hi 細胞による腸間膜リンパ節への細菌の移送を制限している. 細胞工学、秀潤社、32(4)448.

II. 学 会 発 表

1. 国際学会

- 1) Kasai, M., Ishida, R., Strominger, J.L., and Asano, S. 2013. The role of Translin/TRAX complex in mesenchymal differentiation programs. AsiaCORD2013: New Perspectives in Mesenchymal Stem Cell Research (招待講演) (神戸、4月).
- 2) Matsumura, T., T. Ikebe, M. Ohnishi, H. Watanabe, K. Kobayashi, and M. Ato. 2012. The defensive role of interferon- γ -producing immature myeloid cells in severe invasive group A *Streptococcus* infections. IMMUNOLOGY 2012, 99th Annual Meeting The American Association of Immunologists (Boston、アメリカ合衆国、5月).
- 3) Ikeno, S., Terahara, K., Ishige, M., Suzuki, M., Mitsuki, Y-y, Morikawa, Y., Nakayama, T., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2012. Application of humanized mice for the evaluation of measles virus vector. The 11th Awaji International Forum on Infection and Immunity (淡路、9月).
- 4) Tsunetsugu-Yokota, Y., Ishige, M. Ikeno, S., and Terahara, K. 2012. Humanized mice as an animal model for human-tropic virus infection, in Immunological Mechanisms of Vaccination, Keystone Symposium (Ottawa、カナダ、12月).
- 5) Onodera, T., Aiba, Y., Kurosaki, T., Kobayashi, K., Takahashi, Y.: B-cell intrinsic Toll-like receptor signaling accelerates memory B cell response to booster influenza vaccination. Keystone Symposia, B cell development and function (Keystone、アメリカ合衆国、2月).
- 6) Taishi Onodera, Yuichi Aiba, Tomohiro Kurosaki, Kazuo Kobayashi, Yoshimasa Takahashi. 2013 B-cell intrinsic Toll-like receptor signaling accelerates memory B cell response to booster influenza vaccination. Keystone symposia(B cell development and function) (Keystone、アメリカ合衆国、2月).
- 7) Tiwananthagorn S, Iwabuchi K, Ato M, Sakurai T, Kato H and Katakura K. 2013. CD4+ Foxp3+

Regulatory T Cells in Persistence of *Leishmania donovani* in the Liver of Immunocompromised Mice. JST-Crest International symposium Frontier in Immunology and Inflammation: From Molecules to Disease. (東京、2月).

- 8) Ato M. 2013. Toward understanding of pathophysiology of severe invasive bacterial infections. -From host immune evasion to disturbance of microcirculation- 2013. International Workshop on Biointerface and Biomedical Engineering (岡山、3月).
2. 国内学会
 - 1) 岡部真裕子、大原直也、藤原永年、中 崇、阿戸学、小林和夫. 2012. 抗酸菌の sliding motility と非貪食細胞への取り込みの関連性. 第 82 回実験結核研究会 (広島、5月).
 - 2) 佐藤法仁、山崎利雄、小林和夫、大原直也. 2012. ストレプトマイシン依存性結核菌 18b 株の依存性に関与する遺伝子変異の解明と新たなストレプトマイシン耐性を誘導する遺伝子発見の発見. 結核、87: 231、2012. 第 87 回日本結核病学会総会 (広島、6月).
 - 3) 松村隆之、池辺忠義、大西 真、渡邊治雄、小林和夫、阿戸 学. 2012. 劇症型 A 群レンサ球菌感染症における IFN- γ 産生未成熟骨髄系細胞の役割. 第 6 回細菌学若手コロッセウム (東京、8月).
 - 4) 池野翔太、寺原和孝、石毛真行、鈴木基臣、光木裕也、森川裕子、中山哲夫、横田恭子. 2012. ヒト化マウスの麻疹ウイルスベクター評価系への応用. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪、11月).
 - 5) 岩田奈緒子、永田典代、鈴木忠樹、佐藤由子、横田恭子、西條政幸、森川茂、長谷川秀樹. 2012. SARS-CoV 感染動物モデルを用いた UV 不活化 SARS-CoV の副反応発生機序について. 第 60 回日本ウイルス学会学術集会 (大阪、11月).
 - 6) Takahashi, Y., Onodera, T., Tsuiji, M., Kobayashi, K. 2012. Increased affinity maturation in lung memory B cells following influenza virus infection. 第 41 回日本免疫学会総会 (神戸、12月).
 - 7) Onodera, T., Kurosaki, T., Kobayashi, K., Takahashi, Y. 2012. B-cell intrinsic Toll-like receptor signaling accelerates memory B cell response to booster influenza vaccination. 第 41 回日本免疫学会総会 (神戸、12月).
 - 8) Sato, K., Takahashi, Y., Ato, M., Asanuma, H. 2012. Split influenza vaccines induce high levels of virus-specific antibodies at the booster immunization. 第 41 回日本免疫学会総会 (神戸、12月).
 - 9) CHEN Fu, FUNAKOSHI Shuichi, SUN Lin, OHNISHI Kazuo. 2012. Detection and characterization of influenza virus vaccine-reactive B cells. (「インフルエンザウイルス・ワクチン特異的な B 細胞の検出と評価」) 第 41 回日本免疫学会総会 (神戸、12月).
 - 10) FUNAKOSHI Shuichi, SHIMIZU Takeyuki, OHNISHI Kazuo. 2012. Regulation of Late Stages of B Cell Differentiation by BILL-cadherin/cadherin-17. (B 細胞後期分化過程の BILL-cadherin/cadherin-17 による調節) 第 41 回日本免疫学会総会 (神戸、12月).
 - 11) 小野寺大志、饗庭祐一、黒崎知博、小林和夫、高橋宜聖. 2012. B-cell intrinsic Toll-like receptor signaling accelerates memory B cell response to booster influenza vaccination. 第 41 回日本免疫学会総会 (神戸、12月).
 - 12) 岡部真裕子、大原直也、藤原永年、中 崇、阿戸学、小林和夫. 2013. 抗酸菌の sliding 能欠損株における細胞への取り込みの低下 (PA-090). 日本細菌学会雑誌、68: 147、2013. 第 86 回日本細菌学会総会 (千葉、3月).
 - 13) 立石善隆、平山幸雄、尾関百合子、西内由紀子、仁木満美子、小椋義俊、林 哲也、小林和夫、松本壮吉. 2013. 高病原性非結核性抗酸菌臨床菌株のゲノムシーケンス (PB-208). 日本細菌学会雑誌、68: 176. 第 86 回日本細菌学会総会 (千葉、3月).
 - 14) 岡 真優子、立石善隆、平山幸雄、尾関百合子、小林和夫、松本壮吉. 2013. 潜在性結核患者の血清中での結核菌抗原に対するイムノグロブリン g (PB-358). 日本細菌学会雑誌、68: 214. 第 86 回日本細菌学会総会 (千葉、3月).
 - 15) 井上 学、岡 真優子、仁木満美子、尾関百合子、一瀬休生、小林和夫、松本壮吉. 2013. ケニア共和国における学生の結核菌感染と hookworm 感染の関連 (PA-380). 日本細菌学会雑誌、68: 219. 第 86 回日本細菌学会総会 (千葉、3月).
 - 16) 鈴木道雄、中藤 学、度会雅久、木村昌伸、堀内基宏、長谷耕二、飛梅 実、阿戸 学、森川 茂、山田章雄、大野博司、今岡浩一. 2013. *Brucella abortus* は腸管パイエル板からの侵入に M 細胞上のプリオン蛋白質 (PrPc) を利用する. 第 155 回日本獣医学会学術集会 (東京、3月).