

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

当部は病原性抗酸菌に関する調査・研究を行っており、主にらい菌・結核菌・非結核性抗酸菌に関する発症機構、病態生理の解明、診断・治療・予防法の開発を中心とした研究業務を行っている。

ハンセン病に関する研究では、らい菌の細胞壁を構成する TDM 及び TMM を形成するミコール酸の組成に関する研究を行った。らい菌のミコール酸は、他の抗酸菌のそれと大きく異なり特殊な組成となっていることを明らかにした。ミコール酸の生合成に関わる遺伝子を破壊したリコンビナント BCG 株を作製することで、らい菌に極めて良く似たミコール酸組成を有する菌株を作製した。TMM は、抗酸菌の潜伏感染に関わる分子として注目されており、らい菌の細胞内寄生を司る因子の同定に繋がる可能性があり興味深い。

ハンセン病の血清診断法の開発においても、昨年までの研究成果を応用し、らい菌主要抗原の一つ Major Membrane Protein-II (MMP-II) を用いた新しい血清診断法の有用性を評価するための国際共同研究を、ベトナム及びミャンマーで展開した。ベトナムでは、日本人の保存血清を用いて行った成績とほぼ同様の結果が得られ、多菌型ハンセン病患者の約 85%、少菌型ハンセン病患者の約 50% を MMP-II を用い血清診断可能であった。従来の PGL-I 抗原を用いた方法では、正常健常者とハンセン病患者を明確に識別できないことが明らかになり、MMP-II 抗原の有用性が浮き彫りになった。

ハンセン病に対するワクチンの開発研究では、改良型 BCG を 2 つの方法で作製した。第 1 は、BCG が感染した抗原提示細胞内で BCG から主要抗原である MMP-II を分泌する菌株で、ライソゾームによるタンパク分解を受けやすい特性を有する。本 MMP-II 分泌型 BCG は、従来の BCG に比し、マウス生体内においてらい菌の増殖をより強く抑制した。BCG は urease を保有するために、細胞内で尿素窒素からアンモニアを産生し、ファゴゾームの pH 環境を中性ないしアルカリ性に保つために、ライソゾームとの融合を阻止することが知られている。そこで、第 2 の

方法として、BCG のウレアーゼ遺伝子を除去し、BCG が感染した際にファゴゾームの pH をより酸性にしライソゾームとの融合を容易にするリコンビナント BCG (BCG-UT) を作製した。BCG-UT は、マクロファージ・樹状細胞など抗原提示細胞を介して、CD4 陽性 T 細胞を強く活性化した。したがって、第 2 の方法も極めて有効に作用する可能性があると考えられた。ハンセン病に対する免疫療法の開発を目的として、当部で同定したリポタンパク (LpK) からリポペプチドを合成し、免疫療法剤としての有効性に関する評価を行った。リポペプチド (LipoK) は樹状細胞を強く活性化すると同時に免疫原性に富んだエキソゾーム産生誘導することが明らかになった。免疫療法開発においても新たな進展が見られた。

非結核性抗酸菌の研究では、*M. avium* complex (MAC) の Glycopeptidolipid (GPL) の生合成経路の研究を継続して行った。非結核性抗酸菌 *M. smegmatis* にも GPL は存在し、最もシンプルな形状を示しているが、ここに種々の遺伝子が作用すると芋づる的に様々な MAC の血清型を規定する GPL が産生されることを明らかにした。事実、数種の GPL 血清型の生合成経路が判明した。その過程を網羅的に解析することにより、より病原性に富んだ MAC の病原性を規定する責任遺伝子が明らかになると期待されている。

最後に人事であるが、第一室宮本友司研究員が 4 月 1 日付で主任研究官に昇任し、山崎利雄主任研究官が 11 月 1 日付でバイオセーフティー管理室へ移動した。4 月 1 日より下袴田陽子が研究生として、7 月 1 日より奥村香世と祝弘樹が協力研究員として加わった。

業績 調査・研究

・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 4 型血清型由来 Glycopeptidolipid (GPL) の生合成経路の解析

代表的非結核性抗酸菌である *Mycobacterium avium* complex の 4 型血清型株は他の血清型株に比べ強い病原

性を持つとされるが、本血清型を規定している GPL の生合成経路は明らかではない。そこで、本菌株のゲノム上から予測される生合成遺伝子領域をクローニングし、*M. smegmatis* において発現解析を実施した。その結果、4 型 GPL の生合成への関与が予測される遺伝子群を同定した。

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

2. *Mycobacterium intracellulare* 血清型 12 に特異的な GPL 構造を規定するメチル基転移酵素遺伝子の同定

Mycobacterium avium complex(MAC)は菌体が持つ糖脂質 GPL の糖鎖構造により現在 31 種の血清型に分類されているが、血清型 12 の GPL 合成に関与する遺伝子領域 15.6kb の塩基配列を決定した結果、二つの新たなメチル基転移酵素遺伝子と考えられる ORF が見つかった。これら機能の検証を行ったところ、12 型特異的構造を作り出す遺伝子であることが示された。

[中田登、藤原永年 (大阪市立大)、前田伸司 (結核研究所)、牧野正彦]

3. *Mycobacterium intracellulare* 血清型 16 の GPL 合成遺伝子領域の解析

Mycobacterium avium complex 血清型 16 の GPL 合成に関与する遺伝子領域 23.0kb の塩基配列を決定し解析した結果、この領域には 17 の血清型特異的 ORF が存在し、これらの ORF を 1 型 MAC に導入したところ 16 型特異的構造を持つ GPL が作り出されたことから、この領域が 16 型特異的糖鎖構造を作り出していることが示唆された。

[中田登、藤原永年 (大阪市立大)、前田伸司 (結核研究所) 牧野正彦]

4. らい菌由来糖脂質の解析

らい菌由来糖脂質を高性能の質量分析装置 (MALDI-TOF Mass) を用いて調べたところ、結核菌および BCG 菌の糖脂質、TDM 及び TMM と同等のものを同定した。これら糖脂質はらい菌からの収量が著しく悪いことから、らい菌と同じミコール酸のサブクラスを持つ BCG 菌コンノート株より TMM, TDM を抽出し血清反応性を調べたところハンセン病患者血清が反応した。さらによりらい菌に類似した糖脂質を得るために BCG 菌コンノート株のミコール酸合成系の遺伝子 *mmaA4* の破壊株を作成し、変異株 TMM 及び TDM の解析を行い、らい菌のものにより類似していることを確認した。

[甲斐雅規、宮本友司、向井 徹、藤田由希子 (BCG 中

央研究所)、矢野郁也 (BCG 中央研究所)、牧野正彦]

5. らい菌 2 成分情報伝達系の解析

らい菌の 2 成分情報伝達系のうち、SenX3-RegX3 を解析し、RegX3 が構造上も機能的にも不完全であることを見出した。らい菌 SenX3 のプロモーターが機能していることを *lacZ* プロモーター活性測定から、また RegX3 がプロモーター領域に結合することをゲルシフトアッセイで明らかにした。SenX3-RegX3 のタンパク相互作用の詳細を明らかにするため、M-PFC (Mycobacterial protein fragment complementation) 法を確立し、コントロールタンパクを用い利用可能であることを確認した。現在 SenX3 及び RegX3 と相互作用するタンパク質の検索を行っている。

[甲斐雅規、牧野正彦]

6. らい菌 Thai53 株ゲノム情報から検索した SNPs 解析

全ゲノムシーケンスが報告されたらい菌 TN 株と当センターを中心に日本国内のハンセン病研究に維持、使用されている Thai53 株ゲノムシーケンス(部分)との比較から新しい SNPs を十数カ所発見した。さらに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。

[甲斐雅規、中田 登、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]

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への樹立

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、サルモデル系が必要になる。そのため幼若カニクイサルにらい菌を接種し、その経過を解析している。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-I 抗体価が(±)を示した。継続して観察を行っている。

[向井 徹、松岡正典(生体防御部)、齋藤直之(予防衛生協会) 寺尾恵治(医薬基盤研霊長類医学科学研究センター)、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不明である。種々の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た。今回新たにヒト由来のシュワ

ン細胞を入手することができたので、サル由来シユワン細胞との違いを比較検討した。その結果、サルシユワン細胞と同様に、ヒトシユワン細胞では、MHC クラス I 抗原の発現は見られたが TLR2 などの発現は見られなかった。しかしながら、らい菌感染により、ヒトシユワン細胞では MHC クラス II 抗原の発現が見られた。さらに、らい菌感染により、IL-6 などのサイトカイン産性が誘導された。

[前田百美、寺尾恵治(筑波医学実験用霊長類センター)、
牧野正彦]

3. 宿主内におけるらい菌の殺傷および菌増殖機構に関する研究

ハンセン病において、LL 型ではらい菌が宿主細胞であるマクロファージ内で増殖するが TT 型では殺菌される。殺菌にはマクロファージの活性化が大きく関与しているが、その機構について詳細は不明である。らい菌が宿主内で殺菌される機構を解明することを目的として、*in vitro* においてヒト末梢血単球由来マクロファージ内におけるらい菌の動態を探った。その結果、35 度での培養下、IFN- γ 存在下で培養した M-CSF 誘導マクロファージに抗らい菌活性(らい菌の代謝活性減少)が誘導され、この時スーパーオキシドを産生する NADPH オキシダーゼの発現が増強していることが判明した。また、殺菌分子としての酸化窒素の関与は少ないことが判明した。

[福富康夫、前田百美、松岡正典、牧野正彦]

4. ヒトマクロファージ内におけるらい菌の生存機構

35 度で培養したらい菌感染ヒトマクロファージにおいて、IL-10 添加によりらい菌の代謝活性はより長期間維持されていた。らい菌感染マクロファージ中の各種 phox タンパクの発現を調べたところ、IL-10 存在下で培養すると p22-phox と p67-phox の発現が低下していた。一方、SOD の発現には変化が見られなかった。phox は殺菌作用を発揮するスーパーオキシドを産生する酵素であり、SOD はスーパーオキシドをスカベンジする酵素である。IL-10 により phox 発現が抑制され殺菌作用が低下したことがらい菌の代謝活性維持につながった可能性があり、病巣で IL-10 が発現している多菌型ハンセン病におけるらい菌増殖機構の一因が示された。

[福富康夫、前田百美、松岡正典、牧野正彦]

5. 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 株を作製した。同 BCG により薬

剤耐性遺伝子の除去を行い、らい菌蛋白の分泌型と非分泌型のクローンを作製した。Urease 破壊株は、酸性酵素により分解され、また、らい菌蛋白の発現により強い抗原提示誘導されることが期待された。

[向井 徹、宮本友司、牧野正彦]

6. らい菌由来リポ蛋白 LpK の免疫学的機能解析

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 と樹状細胞、T 細胞との相互作用を検討した。これまで 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引き起こすことを明らかにしてきた。さらに LipoK は TLR2 を認識し、パーフォリン及びグランザイム B を分泌する CD8 陽性 T 活性を活性化した。その活性化には、CD4 陽性 T 細胞の存在が必須であった。パーフォリン及びグランザイム B はらい菌感染細胞を破壊するために、重要であると考えられる。従って、LipoK は免疫療法用分子として活用でき、標的感染細胞を死滅させることより生体防御に働く可能性が示唆された。

[前田百美、田村敏生、福富康夫、牧野正彦]

7. 新規結核ワクチン開発のための基礎研究

ワクチンの目的は獲得免疫を惹起し、長期生存型細胞障害性 CD8 記憶細胞を誘導することである。そこで、細胞障害性 CD8⁺ T 細胞の活性化における CD4⁺ T 細胞と抗原提示細胞(APC)との相互作用の役割に関して解析した。その結果、CD8⁺ T 細胞の増殖誘導には Th1、Th2 細胞に依らず活性化 CD4⁺ T 細胞との相互作用によって誘導される APC 上の表面分子が重要であること、CD8⁺ T 細胞の細胞障害性機能の発現には Th1 型活性化 CD4⁺ T 細胞との相互作用によって誘導される APC の活性化が重要であることを見出した。

[田村敏生、下袴田陽子、高津聖志(富山県薬事研究所)]

III. ハンセン病の診断および治療に関する研究

1. 簡易・迅速らい菌遺伝子検出法の開発

らい菌遺伝子 RLEP を標的とした簡易遺伝子検出法である LAMP 法の開発を行ってきた。簡易な検体保存運搬法として、特殊な化学処理が施された FTA カードを用いた。インドネシア国由来の skin smear サンプルを用い、PCR 法により遺伝子検出の比較検討を行った。その結果、一致率は 93% であり、安定した検出率を示した。

[向井 徹、松岡正則(生体防御部)、宮本友司、和泉真藏
(アイルランガ大学)、牧野正彦]

2. 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、新たに MMP-II 抗原を大腸菌で作製したので、ELISA 法で患者血清中の抗体値を検討した。その結果、以前報告した MMP-II キメラ蛋白(MBP-MMP-II)を用いた場合、最も高い ELISA 値を示したことから、MMP-II 蛋白の構造認識部位をより native な構造に保つためには、キメラとすることが望ましいと考えられた。

[前田百美、向井徹、甲斐雅規、John Spencer (Colorado State University)、牧野正彦]

3. 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(M ϕ)の一酸化窒素(NO)産生は、CD4⁺T細胞が産生する IFN- γ 、TNF- α や、CD40-CD40L を介した M ϕ -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、BCG 感染による M ϕ の NO 産生誘導機構を検討した。その結果、BCG 感染 M ϕ には IFN- γ や CD40-CD40L を介さない CD4⁺T細胞との相互作用によって誘導される即時型の NO 産生機構と TLR を介した BCG 認識による遅延型の NO 産生機構が存在する可能性があることを見出した。

[田村敏生、牧野正彦]

4. 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 caspase 等細胞内情報伝達分子の動態

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。健常人末梢血単球由来ヒトマクロファージやヒト THP-1 細胞株をクロファジミン存在下にて培養すると DNA 断片化を伴った細胞死が誘導されることを見出した。クロファジミン添加細胞では caspase 3 活性が著明に上昇していた。タンパクレベルでも cleavage された活性型 caspase 3 や 9 の著明な発現増強が確認された。DNA 修復酵素 PARP の cleavage(不活性化)も観察された。以上から、クロファジミンによる細胞死はアポトーシスに特徴的な caspase の活性化や関連分子の発現、もしくは不活性化を伴っていることが明らかとなった。

[福富康夫、前田百美、松岡正典、牧野正彦]

IV. 薬剤耐性らい菌に関する研究

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]

国際協力関係業務

. ベトナム国との国際共同研究

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ベトナム国中部のクイホーハンセン病病院において行った結果、感度・特異性ともに良好に患者血清と反応する成績を示した。また、本法を用い患者および患者接触者のモニターを行った結果、患者の治療経過に伴い血清抗体価が減少することおよび接触者で数年後に発症した 9 例のうち 2 例が顕著に発症前 1 ~ 2 年で血清抗体価が上昇することを観察した。また、DNA 診断の技術供与の継続とその技術を活かした共同研究としてベトナム国中部地域における薬剤耐性らい菌の発生状況を調査している。

[甲斐雅規、福富康夫、宮本友司、前田百美、Nguyen Phuc Nhu Ha(Quyhoa hospital, Vietnam), Nguyen Thanh Tan(Quyhoa hospital, Vietnam), 牧野正彦]

発表業績一覧

. 誌上発表

1. 欧文発表

- 1) Makino, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, and T. Mukai. Contribution of GM-CSF on the enhancement of the T cell-stimulating activity of macrophages. *Microbes and Infect.*, 9:70-77, 2007.
- 2) 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. Evaluation of major membrane protein-II

- as a tool for serodiagnosis of leprosy. FEMS Microbiol. Lett., 272:202-205, 2007.
- 3) Miyamoto, Y., T. Mukai, Y. Maeda, N. Nakata, M. Kai, T. Naka, I. Yano, and M. Makino. Characterization of the fucosylation pathway in the biosynthesis of glycopeptidolipids from *Mycobacterium avium* complex. J. Bacteriol., 189(15):5515-5522, 2007
 - 4) Kai, M., Y. Fujita, Y. Maeda, N. Nakata, S. Izumi, I. Yano, and M. Makino. Identification of trehalose dimycolate (cord factor) in *Mycobacterium leprae*. FEBS Lett., 581:3345-3350, 2007.
 - 5) Duthie, M. S., W. Goto, G. C. Ireton, S. T. Reece, L. P. Cardoso, C. M. Martelli, M. M. Stefani, M. Nakatani, R. C. de Jesus, E. M. Netto, M. V. Balagon, E. Tan, R. H. Gelber, Y. Maeda, M. Makino, D. Hoft, and S. G. Reed. Leprosy diagnosis: early serological detection with protein antigens. Clin. Vaccine Immunol., 14:1400-1408, 2007.
 - 6) 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.
 - 7) Yasuda, T., K. Bundo, A. Hino, K. Honda, A. Inoue, M. Shirakata, M. Osawa, T. Tamura, H. Nariuchi, H. Oda, T. Yamamoto, and Y. Yamanashi. Dok-1 and Dok-2 are negative regulators of T cell receptor signaling. Int. Immunol., 19:487-495, 2007.
 - 8) Wolf, A.J., B. Linas, G.J. Trevejo-Nuñez, E. Kincaid, T. Tamura, K. Takatsu, and J.D. Ernst. *Mycobacterium tuberculosis* infects dendritic cells with high frequency and impairs their function in vivo. J. Immunol., 179: 2509-2519, 2007.
 - 9) Ariga, H., Y. Shimohakamada, M. Nakada, T. Tokunaga, T. Kikuchi, A. Kariyone, T. Tamura, and K. Takatsu. Instruction of naive CD4⁺ T-cell fate to T-bet expression and T helper 1 development : roles of T-cell receptor-mediated signals. Immunology, 122:210-221, 2007.
 - 10) Nakata, N., N. Fujiwara, 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) Mukai, T., Y. Maeda, T. Tamura, Y. Miyamoto, and M. Makino. CD4⁺ T cell activation by antigen-presenting cells infected with urease-deficient recombinant BCG. FEMS Immunol. Med. Microbiol., in press, 2008.

. 学会発表

1. 国際学会
 - 1) Contribution of GM-CSF on the enhancement of the T cell-stimulating activity of macrophages. Makino, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, T. Mukai, and T. Mori. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Zengzhou, Henan, China, September 12-14, 2007.
 - 2) Detection of *M. leprae* DNA in nasal swab samples by LAMP method. Mukai, T., S. Izumi, C. Rosita, I. Agusni, Y. Miyamoto, M. Matsuoka, and M. Makino. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Zengzhou, Henan, China, September 12-14, 2007.
 - 3) Clofazimine-induced cell death in human and mouse macrophages. Fukutomi, Y., Y. Maeda, and M. Makino. US-Japan Cooperative Medical Science Program. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Zengzhou, Henan, China, September

病原微生物部

- 12-14, 2007.
- 4) Enhancing effect of Peptide-25 on the induction of functional activation of CD8⁺ cytotoxic T lymphocytes. Tamura T., A. Kariyone, Y. Shimohakamada, T. Tokunaga, and K. Takatsu. 42nd Tuberculosis and Leprosy Research Conference, Zengzhou, Henan, China, September 12-14, 2007.
 - 5) Clofazimine-induced cell death in macrophages. Fukutomi, Y., Y. Maeda, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, 31 January-4 February, 2008.
 - 6) Application of new serological test for leprosy in Vietnam. Kai. M., N. P. N. Ha, Y. Fukutomi, Y. Miyamoto, Y. Maeda, T. Mukai, N. T. Tan, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, 31 January-4 February, 2008.
 - 7) Lipopeptide (LipoK) of *Mycobacterium leprae* activated antigen presenting cells and type 1 T cells. Maeda, Y., T. Tamura, Y. Fukutomi, M. Kai, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, 31 January-4 February, 2008.
 - 8) Inhibition of the multiplication of *Mycobacterium leprae* vaccination with a recombinant BCG that secretes major membrane protein-II of *M. leprae*. Makino, M., Y. Maeda, M. Matsuoka, and T. Tamura. 17th International Leprosy Congress, Hyderabad, India, 31 January-4 February, 2008.
 - 9) Utility of MMP-II for diagnosis of leprosy. Maeda, Y., M. Kai, Y. Fukutomi, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Pre-workshop, New Diagnostics and Molecular Epidemiology, Hyderabad, India, 31 January-4 February, 2008.
 - 10) Search for *Mycobacterium leprae* antigens for sero-diagnosis. Kai, M., Y. Maeda, Y. Fukutomi, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Pre-workshop, Future Research Needs, Hyderabad, India, 31 January-4 February, 2008.
 - 11) Application of new serological test for leprosy in Vietnam. Kai, M., P.N.H. Nguyen, Y. Fukutomi, Y. Miyamoto, Y. Maeda, T. Mukai, T.T. Nguyen, and M. Makino. 17th International Leprosy Congress, Pre-workshop, Future Research Needs, Hyderabad, India, 31 January-4 February, 2008.
2. 国内学会
 - 1) クロファジミンによるマクロファージの細胞死と caspase 活性化 .福富康夫 ,前田百美 ,牧野正彦 . 第 80 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2007 年 5 月 横浜
 - 2) 変異検出におけるダイレクトシークエンスとクローン化シークエンスの相違 . 甲斐雅規 , 倉繁昌浩 , 松原久美子 , 中田 登 , 牧野正彦 . 第 80 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2007 年 5 月 横浜
 - 3) LAMP 法によるらい菌遺伝子検出の応用 . 向井 徹 , 和泉眞蔵 , 宮本友司 , Cita Rosita , Indropo Agusni , 松岡正典 , 牧野正彦 . 第 80 回日本ハンセン病学会総会・学術大会 2007 年 5 月 横浜
 - 4) 結核菌分泌蛋白による Th1 分化誘導機構の解析 : TCR による抗原認識の役割 . 下袴田陽子 , 田村敏生 , 牧野正彦 , 高津聖志 . 第 90 回日本細菌学会関東支部総会 2007 年 10 月 東京
 - 5) *Mycobacterium avium* complex における fucose 含有糖脂質抗原の生合成解析 . 宮本友司 , 向井 徹 , 前田百美 , 甲斐雅規 , 中田 登 , 中 崇 , 矢野郁也 , 牧野正彦 . 第 90 回日本細菌学会関東支部総会 2007 年 10 月 東京
 - 6) P25 CD4⁺ T 細胞活性化とクロスプライミング増強の解析 . 刈米アイ , 田村敏生 , 高津 聖志 . 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 2007 年 11 月 東京
 - 7) 結核菌に対する肺免疫応答の遅延と IL-10 の影響 . Yahagi, A., M. Umemura, T. Tamura, D.M. Begum, S. Hamada, K. Oshiro, Y. Okamoto, A. Kariyone, K. Takatsu, and G. Matsuzaki. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 2007 年 11 月 東京
 - 8) ヒトマクロファージにおける抗らい菌活性誘導 . 福富康夫 , 牧野正彦 . 第 37 回日本免疫学会総会 2007 年 12 月 東京
 - 9) *Mycobacterium intracellulare* 由来血清型 7、12 型 glycopeptidolipid 糖鎖合成遺伝子の機能解析 . 藤原永年 , 中田 登 , 前田伸司 , 中 崇 , 水野浄子 , 牧野正彦 , 松本壮吉 , 矢野郁也 . 第 81 回日本細菌学会総会 2008 年 3 月 京都
 - 10) *Mycobacterium intracellulare* 血清型 12 の glycopeptidolipid 生合成遺伝子領域の解析 . 中田 登 , 藤原永年 , 前田伸司 , 中 崇 , 矢野郁也 , 小林和夫 , 牧野正彦 . 第 81 回日本細菌学会総会 2008 年 3 月 京都
 - 11) *Mycobacterium avium* complex 血清型 8 型株におけ

る糖脂質抗原の生合成経路の解析．宮本友司，向井徹，甲斐雅規，前田百美，中 崇，矢野郁也，牧野正彦．第 81 回日本細菌学会総会 2008 年 3 月 京都

- 12) 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 caspase 等細胞内情報伝達分子の動態．福富康夫，前田百美，牧野正彦．第 81 回日本細菌学会総会 2008 年 3 月 京都
- 13) 遺伝子破壊による BCG 菌ミコール酸のサブクラス変換．甲斐雅規，宮本友司，向井 徹，矢野郁也，牧野正彦．第 81 回日本細菌学会総会 2008 年 3 月 京都
- 14) LipoK の細胞障害性 T 細胞の活性化及びエキソソーム産生に及ぼす影響．前田百美，田村敏生，福富康夫，牧野正彦．第 81 回日本細菌学会総会 2008 年 3 月 京都
- 15) 結核菌肺感染における免疫応答制御機構への抑制性サイトカインの関与．矢作綾野，梅村正幸，田村敏生，D.M. Begum．大城清哲，岡本祐子，刈米アイ，高津聖志，松崎吾朗．第 81 回日本細菌学会総会 2008 年 3 月 京都