

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 research (橋渡し研究) 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、原虫・寄生虫やプリオンなど、多種多様な病原体感染症に関する研究、免疫機能に関する研究、さらに、骨髓造血機構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. インフルエンザに関する研究
3. C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に関する研究
4. 新規モノクローナル抗体を用いた A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗原捕捉 ELISA 系および HAV 抗体検出系に関する研究

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. マンソン住血吸虫感染防御に関する研究

IV. プリオン病

1. 異常プリオン蛋白質の免疫系における増殖・伝播機構の研究

V. 免疫機能に関する研究

1. プレ B 細胞受容体の機能に関する研究
2. 抗体産生 B 細胞分化における BILL カドヘリンの機能に関する研究
3. 腸管上皮細胞に発現するカドヘリン・ファミリー分子と病原体細胞侵入機構に関する研究

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

人事では、平成 22 年 5 月 01 日に免疫部第一室研究員として寺原 和孝 (前職：第一室任期付研究員)、平成 22 年 9 月 01 日に免疫部第四室長として高橋 宜聖 (前職：主任研究官) が任用された。

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) HIV-1 増殖制御のためのレンチベクターの開発

野生型麻疹は SLAM (CD150) を受容体とし、活性化記憶 T 細胞や樹状細胞に効率よく感染する。そこで、HIV 増殖抑制性レンチウイルスをこのような活性化細胞に選択的に感染させるため、麻疹ウイルス envelope (F タンパクと H タンパクの融合欠損型) 被覆レンチウイルスを作製した。この組換えレンチウイルスが SLAM 陽性細胞に選択的に感染すること、汎用されている水疱性口内炎ウイルス (VSV) と比較して、活性化ヒト末梢血単核細胞 (PBMC) あるいは樹状細胞から CD4 陽性 T 細胞への感染伝播系における HIV 増殖抑制効果が高いことが示された。[洪沢謙太郎 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、柳 雄介 (九州大学医学研究院)、寺原和孝、小林和夫、横田恭子]

(2) CC ケモカイン受容体 (CCR) 5 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 R5 型 HIV-1 の選択的増殖機構を明らかにするため、ウイルス粒子との膜融合アッセイ系を用いて X4 型と R5 型 HIV-1 の細胞侵入効率を比較した。膜融合過程は補助受容体の発現頻度とほぼ合致した。更に、CD4⁺T 細胞を CCR5 陽性細胞に純化して解析した結果、R5 型 HIV-1 が X4 型 HIV-1 よりも侵入過程の進行は早いものの、最終的な侵入効率は同等で、感染 40 時間後の逆転写から integration までの過程に大きな違いはないことが明らかとなった。しかしながら、X4 型・R5 型 HIV-1 を同時に感染させた場合は、それぞれのウイルスの integration までの過程が異なることが示唆されている。[寺原和孝、石毛真行 (熊本大学エイズ学研究中心博士課程)、田中勇悦 (琉球大医学部)、小林和夫、横田恭子]

(3) HIV 感染 CD4⁺T 細胞を単一細胞レベルで解析する技術の開発

ヒト体内での CD4⁺T 細胞は様々な分化活性化段階にあり、HIV-1 の侵入から integration、転写等の感染過程はそれにより大きく左右される。しかしながら、現時点では細胞を集団としてしか解析することができないため、HIV 潜伏感染機構の解明には限界がある。そこで、竹山教授らの開発した Capillary PCR の技術を応用し、単一細胞レベルで HIV 感染の進行状態を検出する系を確立することを目指して共同研究を開始し、予備実験が進行中である。[鈴木元臣 (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]

(4) CD4⁺T 細胞の分化段階におけるマイクロ RNA 発現パターンの解析

マイクロ RNA (miRNA) は核内前駆体からプロセスされてできる約 22 塩基の小分子 RNA で、PTGS (Post-transcriptional gene silencing) に関与する。これまでに、CD4⁺T 細胞の分化段階の違いによる miRNA 発現パターンをアレイ解析し、特にナイーブやセントラルメモリー分画の CD4⁺T 細胞に強発現する miRNA を同定した。そのうち、分化早期に発現の高い miRNA を選択し、レンチウイルスベクターを作製して CEM 細胞に導入した。これらの高度 miRNA 発現 CEM クローンおよび異なる

る活性化状態にある初期培養 T 細胞において、明らかな HIV-1 増殖抑制効果を示す分子を検索している。[光木裕也 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、山本拓也 (米国立衛生研究所ワクチン研究センター、協力研究員)、横田恭子]

(5) HIV-1 感染による麻疹ウイルス感染増悪機構の解析

HIV-1 感染小児で麻疹ウイルス (MV) 感染が重篤化することが知られている。我々は、健康人 PBMC に HIV-1 と野生型 MV を重複感染させた時、MV 単独よりも MV 感染細胞の頻度が増加することを観察した。そこで、HIV-1 感染 5 日後の CD4⁺T 細胞における MV 受容体 SLAM の発現について詳細に検討した結果、HIV-1 感染とその後のウイルス増殖に依存して CD4⁺T 細胞での SLAM 発現が高まることが明らかとなった。これには、サイトカインよりもむしろ HIV 感染細胞と非感染細胞との相互作用が重要であることが示唆された。[光木裕也 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、柳 雄介 (九州大学医学研究院)、竹田 誠 (ウイルス第三部)、寺原和孝、小林和夫、横田恭子]

(6) HIV-1-Nef によるマクロファージ自然免疫機能の攪乱とエイズ病態

Nef 発現に伴い単球由来マクロファージ (MDMf) の TLR5 と IL-10Rβ の mRNA 発現は低下したが、タンパク発現はどちらも低かった。そこで、Nef 欠損あるいは野生型 HIV-1 を MDMf に感染させ、IL-10Rβ のシグナル分子 STAT-3 のリン酸化や IL-10 のサイトカイン産生抑制効果について解析した。これらの HIV-1 感染細胞において STAT-3 のリン酸化に差はなく、IL-10 による IL-8 や MIP-1β 産生に関しては Nef を欠如した HIV 感染によりその抑制効果を失っていた。従って、HIV-1 感染時の Mf の自然免疫機能は Nef の有無によって様々に修飾されることが示唆された。[横田恭子、渋谷謙太郎・光木裕也 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、小林和夫、寺原和孝]

(7) HIV-Nef 発現による免疫不全発症の解明

HIV-Nef 発現による T 細胞免疫への影響を明らかにするため、OVA 特異的 T 細胞抗原受容体トランスジェニックマウス (TGM) と、コクサッキー・アデノウイルス受容体 TGM をかけあわせた double TGM を作成した。このマウスより精製した CD4⁺T 細胞に Nef 発現アデノウイルスを感染させ、FACS を用いて Nef 発現 T 細胞を分離後個体に移入し、T 細胞機能を検討した。その結果、Nef 発現細胞は、非発現細胞と比べ抗原刺激に対する活性化が低下し、T 細胞遊走活性障害、また、所属リンパ節への移動も抑制された。さらに、Nef 発現により、二次応答における CD4⁺T 細胞のヘルパー機能が低下することが示された。しかしこれらの T 細胞の異常は Nef による CD4 発現抑制とは無関係であり、MHC クラス I 分子および CD28 分子の表面発現に差は認められなかった。これらの結果から、Nef 発現により CD4⁺T 細胞の抗原刺激に対する活性化が低下し免疫不全の要因の一つとなる可能性が示唆された。[藤猪英樹 (慶應大学医学部、協力研究員)、阿戸 学、高橋宜聖、横田恭子、竹森利忠 (理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター)]

(8) 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

重症免疫不全マウス (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、マウス体内で起こるヒト T 細胞の分化と活性化の特徴が明らかとなった。このヒト化マウスに EGFP 発現 X4 型 HIV-1 あるいは DsRed 発現 R5 型 HIV-1 を単独あるいは両者同時にチャレンジして感染細胞の分布を細胞自動解析 (FACS) した。X4・R5 型 HIV-1 を同時にチャレンジした場合、X4 型 HIV-1 単独チャレンジ群と比較して、^CXCR4⁺CCR5⁺ CD4⁺T 細胞における X4 型 HIV-1 の感染・複製が抑制されることを認めた。生体内における X4 型および R5 型 HIV-1 の感染・複製様式、全身分布の違いについては更なる検討が必要である。[石毛真行 (熊本大学エイズ学研究センター博士課程)、池野翔太 (東京理科大学、実習生)、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、寺原和孝]

(9) 腸管粘膜における HIV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞 (CTL) の誘導機構に関する解析

腸管粘膜における HIV-1 抗原特異的 CTL の誘導について、パイエル板の重要性を明らかにすることを目的としている。本解析はマウスを用い、粘膜における抗原特異的 CTL の誘導に有用とされている DNA プライム法、ならびにパイエル板への侵入性の異なる HIV-1 Gag 発現 *Salmonella typhimurium* の経口投与法の併用について検討中である。[寺原和孝、石毛真行 (熊本大学エイズ学研究センター博士課程)、渋谷謙太郎 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、小林和夫、横田恭子]

(10) サルエイズ (SIV) ワクチンモデルにおけるヘルパー T 細胞機能の解析

新たなエイズ予防ワクチンとして注目を浴びているセンダイウイルスベクターを用いた CTL 誘導型ワクチンの多機能性ヘルパー T 細胞 (HTL) 誘導効果について解析を進めている。これまで、SIV 感染サルの慢性持続感染期の末梢血リンパ球を用いた解析から、SIV 複製抵抗性を示すハプロタイプ A 共有群では HTL・CTL ともに多機能性レベルは高く、SIV 複製抵抗性を示さないハプロタイプ J 共有群では両 T 細胞ともに多機能性レベルは低いことが明らかとなった。すなわち、HTL の多機能性レベルは、ウイルス複製制御レベルならびに CTL の多機能性レベルと関連することが示された。[寺原和孝、光木裕也 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、俣野哲朗 (東京大学医科学研究所・国立感染症研究所エイズ研究センター)、横田恭子]

(11) T 細胞疲弊化分子に対するモノクローナル抗体の作成

慢性感染症では持続的抗原刺激によりサイトカイン産生や増殖能が低下した疲弊化 T 細胞が高頻度に出現し、この疲弊化は HIV-1 感染における病態形成に重要な役割を果たす。そこで、代表的な疲弊化マーカーに対するモノクローナル抗体を作製することを目的として、2B4、CD160、BTLA 等の分子を発現する CHO あるいは A20.2J 細胞株を樹立した。これらの細胞を免疫して血中抗体価が上昇したマウスの脾臓よりハイブドローマを作製した。抗体陽性クローン候補を選択し、その活性について検討中である。[和久津亞弓 (北里大学、実習生)、大西和夫、山本拓也 (米国立衛生研究所ワクチン研究センター、協力研究員)、小林和夫、横田恭子]

2. 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

免疫部で作成した抗 H5-HA マウスモノクローナル抗体を用いて H5 特異的なサンドイッチ ELISA 法を確立した。標準 HA 抗原をもとにワクチン溶液中の HA 抗原量を定量した結果、この ELISA 法はワクチンの品質管理に有用であると判断された。また、東洋紡 (株) が独自の技術で開発した化学発光による抗原検出簡易装置に我々のモノクローナル抗体を応用して 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。その感度や特異性を検討した結果、市販品よりも更に高感度で特異性の高い H5-HA 検出キットであることが明らかとなった(特許申請予定)。[横田恭子、大西和夫、三澤修平 (東洋紡敦賀研究所) 小林和夫、影山 努・板村繁之 (インフルエンザ研究センター)]

(2) 新型インフルエンザ (2009 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

平成 21 年度において、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迅速診断免疫クロマトキットを開発した。平成 22 年度では、本キットに使用している 2 種類の抗体について、結合するエピトープ構造の解析を行った。[高橋宜聖、飛梅 実・佐多徹太郎 (感染病理部)、小林和夫]

(3) インフルエンザウイルスの感染防御に寄与する肺記憶 B 細胞に関する研究

インフルエンザウイルス経鼻投与後の肺において、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。記憶 B 細胞の発現遺伝子を網羅的に解析した結果、脾臓記憶 B 細胞と類似した遺伝子発現パターンを示す一方で、発現量の大きく異なる分子の存在が明らかとなった。感染防御における機能的役割の解析を行うため、遺伝子欠損マウスを作製した。[高橋宜聖、小野寺大志、阿戸 学、横井勇祐・八村敏志 (東京大学農学生命科学研究科、研究生・准教授)、小林和夫]

(4) インフルエンザ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一本鎖 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。インフルエンザウイルス 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、T 細胞非存在下でも迅速にウイルス粒子に応答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、T 細胞非存在下でのウイルス粒子への応答性が完全に消失することが明らかとなった。[小野寺大志、相澤竜太郎 (日本大学生物資源科学研究科、研究生)、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 (2009 A/H1N1pdm) 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させることにより、

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得ることに成功した。[高橋宜聖、福原芳織 (玉川大学、実習生)、阿戸 学、西村秀一 (国立病院機構仙台医療センター)、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。しかし気管上皮由来細胞株 NCI-H292 は 24 時間で感染ウイルスを排除し回復する。ウイルス感染により interferon (IFN) をはじめ宿主側抵抗遺伝子が誘導される状況を網羅的に解析した。細胞によるウイルス感染に対する反応性の違いを宿主抵抗因子の観点から検討している。[大島正道、戸高玲子 (非常勤職員)、清水一史 (日大医学部ゲノムセンター、客員研究員)]

(7) インフルエンザ誘導性の劇症肺炎の好中球機能による発症メカニズムの解明

インフルエンザウイルス感染症による致死率の高い劇症呼吸器障害は、感染時において好中球の急激かつ大量の肺への浸潤によって引き起こされる。これまでの研究成果から、劇症肺炎の発症には、好中球の主要因子であるミエロペルオキシターゼ (MPO) の関与が示唆される。そこで感染肺における好中球および MPO 活性に着目して肺炎発症メカニズムの解明を目指している。[菅又龍一 (千葉大学大学院医学研究院、協力研究員)、富澤一夫 (国立国際医療研究センター、協力研究員)、戸高玲子 (非常勤職員)、鈴木和男 (千葉大学大学院医学研究院、客員研究員)、大島正道]

(8) インフルエンザウイルス共通エピトープの性状解析

インフルエンザウイルスの型共通抗原を幅広く認識する抗体の存在が最近明らかとなってきている。本研究では、ヘマグルチニン (HA) 分子上のエピトープ群をバイオインフォマティクス的手法により網羅的に解析し、有望な型共通エピトープを探索して分子免疫学的な性質を明らかにし、ワクチンや診断薬の設計に寄与する事を目的としている。まず、HA 分子について独自の配列情報および文献情報データベースを構築した。このデータベースについて、立体構造解析、分子動力学解析、B 細胞エピトープ予測などのバイオインフォマティクス手法を用いることにより候補エピトープ群の網羅的な探索を開始した。その結果、型共通エピトープは HA2 に集中しており、N50-D90 領域に集中する傾向がある事が確認された。今後この領域 (HA2:N50-D90) のアミノ酸配列特性・立体構造を精査してインフルエンザウイルスを型共通的に認識するモノクローナル抗体の作製を試みる。これにより、汎用性に富んだ全 HA 型指向型のウイルス検出システムを構築する事が出来、さらに、共通エピトープの性状をワクチン設計に応用する事が期待される。[大西和夫、影山 努 (インフルエンザウイルス研究センター)、横田恭子]

3. C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染に関する研究

(1) HCV 感染に関する研究

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発表した (J Viral Hepatitis 13(11):746-55, 2006)。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、

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。今後、short RNA の産生メカニズムについて検討する。[大島正道、戸高玲子(非常勤職員)、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)、吉倉 廣(CODEX)]

(2) HCV 持続感染における RNA 干渉機構の解析

HCV による肝疾患の進行を防ぐ有効手段は、慢性肝炎の段階でウイルスを排除することであるが、HCV 持続感染成立機構が明らかになっていないことが大きな障害となっている。また、ウイルス envelope アミノ酸の易変異領域の存在によって HCV が宿主の免疫監視機構から逃れていると考えられるため、最も有効な予防法と考えられてきた HCV ワクチン開発は暗礁に乗り上げている。一方、ウイルスの抑制や排除機構として、RNA 干渉が機能していることを示唆する結果が Dicer の発現抑制による抗ウイルス応答の低下などの実験から示唆されている。従って、RNA 干渉の研究は HCV 持続感染成立機構を解明する上で最も期待されるアプローチの一つであると考えられる。近年、我々によって発見された Translin/TRAX 複合体が、siRNA を取り込み、相補的な RNA を切断、破壊する RISC (RNA-induced silencing complex) の構成蛋白であることが明らかにされた。このような背景から、HCV 持続感染と RNA 干渉に係る宿主因子の役割に焦点を当てた基盤的研究を実施した。実際、HCV 持続感染株において、Translin/TRAX 複合体の急激な発現上昇が予備実験で確認された。HCV 持続感染の成立は、宿主内でウイルスの増殖が一定の制御を受けている現象と捉えることができるため、持続感染の分子機構が明らかになれば、慢性肝炎の段階でウイルスを排除する戦略が可能になり、肝硬変から肝細胞がんという病態悪化の予防に大きな進展が期待される。[深澤征義(細胞化学部)、石田礼子(協力研究員)、葛西正孝]

4. 新規モノクローナル抗体を用いた A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗原捕捉 ELISA 系および HAV 抗体検出系に関する研究

HAV は糞口感染によって伝播し、飲食店を介した感染や海外渡航者の感染がみられることから HAV 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。2009 年から欧州やオーストラリア連邦および大韓民国で HAV 集団感染が急速に増加しており、2010 年には国内においても顕著な増加傾向を認めている。HAV 感染予防対策の基礎となる感染診断法、特に実際の診断の殆どを占める血清 IgM 抗体検査法について、流行 HAV 株に対する診断有用性の科学的根拠を示し、その性能を向上させることが必要である。本研究では、これまで上市されている HAV 抗体診断キット (IgM 型ならびに IgG 型) の一部についてその性能を検討した結果、その良好な成績を確認しているが、新規国内流行株についての感度・特異性についての研究は未だに不十分でありその検討を進めている。また、新規に確立した抗 HAV モノクローナル抗体を用いた HAV エピトープの解析と HAV 抗原捕捉 ELISA 系の構築・改良を進めている。[望月康子(筑波大学大学院生命環境科学科、研究生)、清原知子・石井孝司(ウイルス第二部)、小林和夫、大西和夫]

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究

(1) 抗酸菌における sliding motility と細胞侵入能の関連性

抗酸菌は菌体表面に厚い脂質の層を持ち、これにより増殖に伴って表面を広がる sliding 能を示す。これまで環境常在の抗酸菌で sliding 能が報告されていたが、我々は結核菌群も sliding することを確認した。ランダム変異挿入により sliding 能欠損変異株を複数得たが、これらは全て非食系細胞への取り込みが低下しており、sliding を引き起こす菌体表面の性質が細胞接着や侵入においても有利に働いている可能性が考えられる。[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。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。血清抗抗酸菌 DNA 結合蛋白質 1 (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 抗原は有用と考えられる。[小林和夫、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)]

(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ヵ月以上)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)として有用であり、体外診断用医薬品として製造販売承認された。また、この血清診断は非侵襲性検査として喀痰陰性、気管支内視鏡検査陽性 MAC 感染症の診断にも有用であった(感度:79%、特異度:96%)。[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宿主好中球機能修飾

劇症型溶血性レンサ球菌感染症は、いったん発病すると急速に進行し、ショック症状、多臓器不全などを伴う、致死率の高い重篤な感染症である。主たる劇症型感染起因菌である *Streptococcus pyogenes* について、劇症感染患者分離株および非劇症感染患者分離株を収集し、ヒトの急性細菌感染防御機構の中心的役割を担う細胞群である好中球の防御能を解析した。その結果、劇症型感染患者分離株のみに認められる *csrS* 遺伝子変異によって、病原因子である溶血毒素ストレプトリシン O (SLO) や IL-8 を分解するセリンプロテイナーゼ ScpC の発現が増強し、好中球への直接傷害を増強することと感染局所への好中球走化を抑制することが明らかになった。一方、劇症型感染患者分離株のみに認められる、別の遺伝子発現調節因子をコードする *rgg* 遺伝子の変異によっては、SLO の上昇は認められるが、ScpC の発現上昇は認められず、好中球傷害は起こるが、遊走は抑制しないことが明らかに

なった。マウスモデルを用いて病理学的に解析した結果、*csrS* 変異株の感染によって、感染部位での炎症細胞の欠如と菌の蓄積が認められる一方、*rgg* 変異株の感染組織では、好中球を主とする炎症細胞の浸潤と菌の蓄積が共に認められた。以上より、劇症型レンサ球菌感染症起因菌の遺伝子変化によって、病原因子発現パターンが異なり、感染局所での好中球防御能を様々に障害する結果、感染部位での特異な病態を伴う劇症型感染を惹起する可能性が示唆された。[阿戸 学、松村隆之、池辺忠義・大西 真(細菌第一部)、長谷川秀樹(インフルエンザウイルス研究センター)、佐多徹太郎(感染病理部)、渡邊治雄(所長)、小林和夫]

(2) 劇症型溶連菌感染症における好中球傷害の分子機構

劇症型溶血性レンサ球菌感染症の好中球傷害の機序として、劇症型感染分離株において高発現しているストレプトリシン O (SLO) が、好中球ネクロシスを誘導することがその一因である。しかし、劇症型分離株の培養液のみを好中球と培養しても、好中球のネクロシスは誘導されなかったことから、劇症型分離株の SLO を介する好中球障害は、接触依存性に生じることが示唆された。この仮説を検証するため、green fluorescence protein (GFP) 発現劇症株、非劇症株を用いて検討した結果、菌と好中球の接着部に SLO による孔が存在することが示唆された。また、劇症型分離株は、カルシウム依存的に好中球表面の β インテグリンに結合し、接触面で分泌する SLO と NAD-glycohydrolase (NADase) (Nga) により効果的に好中球障害をもたらすことが示唆された。[阿戸 学、松村隆之、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：類鼻疽における糖尿病由来好中球防御機能異常

類鼻疽は *Burkholderia pseudomallei* によって起こる重篤で治療困難な感染症である。発症の主要な危険因子は糖尿病であるが、その発症機序に関する免疫学的検索はなされていない。本研究では、タイ人糖尿病患者および健康人より精製した好中球の *B. pseudomallei* に対する *in vitro* 防御機構を解析した。その結果、糖尿病患者由来好中球は、健康人由来好中球に比べて *B. pseudomallei* 貪食能の低下と、IL-8 に対する遊走能の低下、炎症性サイトカイン産生の低下が認められた。また、糖尿病患者好中球は、健康人好中球に比べて貪食非依存性殺菌機構である Neutrophil extracellular traps の生成量の低下を認めた。以上より、類鼻疽で糖尿病が発症危険因子である理由として、糖尿病患者における好中球機能障害が原因である可能性が示唆された。[阿戸 学、Donporn Riyapa・Chidchamai Kewcharoenwong・Ganjana Lertmemongkolchai (Khon Kaen 大学、タイ王国)]

III. 原虫・寄生虫感染症

1. マンソン住血吸虫感染防御に関する研究

(1) マンソン住血吸虫感染防御に関する研究

ヒトの住血吸虫症のワクチン開発を目指して、マンソン住血吸虫感染に対する ICR outbred マウス(実験宿主)の防御実験が行われ、既に高い感染防御を誘導するワクチンシステムが構築された。このワクチンシステムが、これまで用いた感染幼虫(セルカリア)数(50 匹/マウス)ではなく、より少ない数(25 匹/マウス)の感染に対して、どのような防御効果を示すかの実験が行われた。これはフィールドで、少数のセルカリア感染があった時

のモデル実験として行われた。結果は、感染のみの群が平均 7 匹(0~20)の成虫感染に対して、アジュバントを含まない弱毒幼虫感作群が平均 4 匹(0~10)、アジュバントを含むワクチンシステム群が平均 1 匹(0~4)であった。我々のワクチンシステムはセルカリア 50 匹/マウスの感染時と同様に高い感染防御効果を示したが、この少ないセルカリア感染に対して、ICR outbred マウスすべてに対して完全(100%)な防御は誘導しなかった。[平山中己、朝日博子(寄生動物部)、吉成正裕(横浜市立大学大学院医学研究科)、金澤 保(産業医科大学)]

(2) マンソン住血吸虫感染マウスに対する治療的ワクチン効果に関する研究

マンソン住血吸虫感染に対して強い感染予防効果を誘導する我々のワクチンシステムが、ICR outbred マンソンの住血吸虫症に対して治療効果を持つか否かが調べられた。既に行なわれた治療実験(感作に用いた弱毒化シストソミューラー数;平均 35 匹/マウス)では、治療効果は認められなかった。そこで、この感作シストソミューラー数を増やした。実験は、感染(セルカリア 50 匹/マウス)7 週以降のマウスの虫卵検査が行われ、成虫感染確認後、3 回の感作(平均 150 匹/マウス/回:2 週間間隔)が行われ、以降、非感作マウス群との比較生存率が調べられた。結果は、感作群と非感作群の間の平均生存期間は、非感作群 93 日、感作群 129 日で、統計的優位差があった。しかしワクチンシステムには駆虫薬のような完全な治療効果は無く、両群ともすべてのマウスが感染後 230 日前後までに漸時、死亡した。感染に対して強い防御効果を示す我々のワクチンシステムは、感染マウスに対して殺虫的な治療効果は示さなかった。[平山中己、吉成正裕(横浜市立大学大学院医学研究科)]

IV. プリオン病

1. 異常型プリオン蛋白質の免疫系における増殖・伝播機構の研究

異常型プリオン蛋白質は、いわゆる「コンフォーメーション病」を引き起こし、蛋白質立体構造異常が伝播して海綿状脳症などの疾病を引き起こす。プリオン病の発症過程には神経系と共に免疫系細胞が関与することが知られている。本研究では、免疫系と神経系に共発現して機能する分子のうち、プリオン蛋白質と相互作用することが示唆された S100B 分子に着目し、その相互作用の様式について分子動力学シミュレーションにより解析を行っている。S100B 蛋白質分子表面に存在する陰性荷電コアと陽性荷電コアがプリオン蛋白質の特異領域と相互作用して立体構造の異常を引き起こす現象の諸条件を変えてシミュレーションを続けている。S100B・プリオン蛋白質間結合様式の詳細を解明し、コンフォーメーション病の病因理解を目指す。[大西和夫、山口沙由里(非常勤職員)]

V. 免疫機能に関する研究

1. プレ B 細胞受容体の機能に関する研究

抗体産生 B 細胞の前駆細胞であるプレ B 細胞に発現するプレ B 細胞受容体は、抗体の抗原認識多様性を制御する重要な役割を果たすことが知られている。プレ B 細胞受容体は、Lambda5 と VpreB の 2 分子から構成される代替軽鎖と新しく作られた抗体重鎖から構成されている。代替軽鎖は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を持ち、この構造がプレ B 細胞受容体の機能で中心的な役割を担うことを既に明らかにした。この構造はタンパク質分解酵素に対する感受性が強

いことから結晶構造解析法が行えない。そこで、ホモロジーモデリングおよび分子動力学法による *in silico* 解析を続けている。本研究は、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ことを目的に行っている。[大西和夫、傳 舟一（筑波大学大学院生命環境科学科、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）、藤本浩文（放射能管理室）、野口 保（産業技術総合研究所）]

2. 抗体産生B細胞分化における BILL カドヘリンの機能に関する研究

抗体産生 B 細胞は骨髄で発生分化し、さらに脾臓やリンパ節などの2次リンパ器官で後期分化が進み、侵入抗原に対して抗体産生応答を行う。我々が発見したリンパ球カドヘリンである BILL カドヘリン (Cdh-17) は、骨髄や2次リンパ器官における分化過程に伴い、厳密な制御を受けて B リンパ球に発現している。この分子の遺伝子欠損マウスでは高親和性抗体産生 B 細胞の形成・機能が低下することを既に明らかにしている。カドヘリン分子群は Ca^{2+} 依存的細胞接着因子として胚発生や脳機能領野形成に重要な働きを担っていることから、BILL カドヘリンが B 細胞分化過程を規定するニッチ形成に関与すると考えて研究を進めている。BILL カドヘリンは、記憶 B 細胞にも再帰的に発現することから、記憶 B 細胞形成ニッチへの関与を中心に検討し、ワクチン技術に記憶 B 細胞形成促進効果を付与する技術の開発を目指している。[傳 舟一・沼田 治（筑波大学大学院生命環境科学科、研究生・教授）、清水健之（高知大学医学部）、村田英崇・春原正隆（日本歯科大学、協力研究員）、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）、小林和夫、大西和夫]

3. 腸管上皮細胞に発現するカドヘリン分子と病原体の細胞侵入機構に関する研究

腸管は病原体が生体に侵入する主要な部位の一つであり、腸管上皮には細菌やウイルスが標的とする分子が多数存在する。我々がクローニングした BILL カドヘリンは、B リンパ球とともに小腸上皮にも強く発現しており、腸内病原体の細胞侵入標的分子となっている可能性が示唆されていた。この可能性を検討するために、本研究では、BILL カドヘリンを侵入標的とする病原体についてフローサイトメトリー法を応用して網羅的に定量化・スクリーニングする *in vitro* 実験系を構築した。この実験系の陽性対照としては、既知の病原体・標的分子の組み合わせである *Listeria* と E カドヘリンの相互作用を設定し、その定量的な検出に成功している。この実験系を用いて、各種腸内病原体侵入機構への BILL カドヘリンの関与について検討を進めている。予備的な実験では、BILL カドヘリンまたは E カドヘリンと有意な結合性を持った菌種が複数同定されている。[傳 舟一・沼田 治（筑波大学大学院生命環境科学科、研究生・教授）、大西 真（細菌第一部）、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）、小林和夫、大西和夫]

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

A 型肝炎ウイルス (HAV) 抗体体外診断薬の承認前検査に必要な体制を整備・更新している。HAV 感染予防対策は社会的に重要な問題として認識されており、2010 年

春には国内に於いて A 型肝炎例数の顕著な増加を認めている。HAV 感染予防対策の基礎となる感染診断法について、流行 HAV 株に対する診断有用性を担保する事が必要であり、この目的のために、国内血清を含む標準パネル血清の整備を続けている。これまでに HAV 集団感染に際して収集した IgM 型 HAV 抗体陽性血清パネルに加え、日本赤十字社の協力を得て IgG 型抗 HAV 抗体陽性国内血清を収集し、高品質の標準検体パネルを作製した。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、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、「ウイルス感染症の体外診断薬の再評価に関する基盤整備に関する研究」(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（センター長、Ruwen Jou 博士）と潜在性結核菌感染症の分子機序や免疫診断について、共同研究計画を策定した。[小林和夫、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）]

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た。[阿戸学]

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、2010 年 10 月 25 日、講義した。[小林和夫]

II. 高校生を対象としたシンポジウム：アフリカのエイズ、性感染症からインフルエンザまで

国立国際医療研究センター研究所、国立健康・栄養研究所、東京女子医科大学、早稲田大学と共にアウトリーチ活動を行い、その一環として国立感染症研究所において高校生を対象としたシンポジウム - 平成 22 年度 - 『世界の感染症 2010』を 2010 年 11 月 20 日、主催した。[大島正道]

III. 大学など教育機関における講義や研修

長崎大学熱帯医学研究所や大学院医歯薬学総合研究科（7 月 09 日）、昭和大学医学部（11 月 02 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 28 日）、岡山大学大学院医歯薬総合研究科や歯学部（12 月 07、08 日）などで招請講義した。[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・点検を行った。また、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 22 年度細胞自動解析装置 (FACS) の使用実績は、860 回、1,740 時間であった。また、機器に不慣れな使用者や、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) Fujii H, Ato M, Takahashi Y, Otake K, Hashimoto S, Kaji T, Tsunetsugu-Yokota Y, Fujita M, Adachi A, Nakayama T, Taniguchi M, Koyasu S, Takemori T. HIV-Nef impairs multiple T cell functions in antigen-specific immune response in mice. *Int. Immunol.* In press.
 - 2) Murase Y, Konnai S, Hidano A, Githaka NW, Ito T, Takano A, Kawabata H, Ato M, Tajima T, Tajima M, Onuma M, Murata S, Ohashi K. Molecular detection of *Anaplasma phagocytophilum* in cattle and *Ixodes persulcatus* ticks. *Vet. Microbiol.* In press.
 - 3) Ishida R, Aoki K, Nakahara K, Fukuda Y, Ohhori M, Saito Y, Kano K, Matsuda J, Asano S, Maziarz RT, Kasai M. 2011. Translin/TRAX deficiency affects mesenchymal differentiation programs and induces bone marrow failure. *Stem Cells and Human Diseases* Springer-Verlag. In press.
 - 4) Terahara, K., Nochi, T., Yoshida, M., Takahashi, Y., Goto, Y., Hatai, H., Kurokawa, S., Ho Jang, M., Kweon, M-N., Domino, S.E., Hiroi, T., Yuki, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y., Kobayashi, K., and Kiyono, H. 2011. Distinct fucosylation of M cells and epithelial cells by Fut1 and Fut2, respectively, in response to intestinal environmental stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 404: 822-828.
 - 5) Tsunetsugu-Yokota, Y. and Yamamoto, T. 2010. Mammalian microRNAs: post-transcriptional gene regulation in RNA virus infection and therapeutic applications. *Front. Microbiol.* 1: 1-9.
 - 6) Hagiwara, K., Murakami, T., Xue, G. Shimizu, Y., Takeda, E., Hashimoto, Y., Honda, K., Kondoh, Y., Osada, H., Tsunetsugu-Yokota, Y., and Aida, Y. 2010. Identification of a novel Vpr-binding compound that inhibits HIV-1 multiplication in macrophages by chemical array. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 403: 40-45.
 - 7) Ikebe T, Ato M, Matsumura T, Hasegawa H, Sata T, Kobayashi K, Watanabe H. 2010. Highly frequent mutations in negative regulators of multiple virulence genes in group A streptococcal toxic shock syndrome isolates. *PLoS Pathog.* 6: e1000832.
 - 8) Matsumura, T., M. Oyama, H. Kozuka-Hata, K. Ishikawa, T. Inoue, T. Muta, K. Semba, and J. Inoue. 2010. Identification of BCAP-(L) as a negative regulator of the TLR signaling-induced production of IL-6 and IL-10 in macrophages by tyrosine phosphoproteomics. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 400: 265-270.
 - 9) Yu, L., Aoki, C., Shimizu, Y., Shimizu, K., Hou, W., Yagyu, F., Wen, X., Oshima, M., Iwamoto, A., Gao, B., Liu, W., Gao, G. F., Kitamura, K. 2010. Development of a simple system for screening anti-hepatitis C virus drugs utilizing mutants capable of vigorous replication. *J. Virol. Methods* 169: 380-384.
 - 10) Hori J, Taniguchi H, Wang M, Oshima M, Azuma M 2010. GITR ligand-mediated local expansion of regulatory T cells contributes to immune privilege of corneal allografts. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51: 6556-6565.
 - 11) Yuki, N., Takahashi, Y., Ihara, T., Ito, S., Nakajima, T., Funakoshi, K., Furukawa, K., Kobayashi, K., Odaka, M. 2010. Lack of antibody response to Guillain-Barre syndrome-related gangliosides in mice and men after novel influenza vaccination. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* Nov 7, 2010. [Epub ahead of print]
 - 12) Kurosaki, T., Aiba, Y., Kometani, K., Moriyama, S., Takahashi, Y. 2010. Unique properties of memory B cells of different isotypes. *Immunol. Rev.* 237: 104-116.
 - 13) Nakashima, H., Hamaguchi, Y., Watanabe, R., Ishiura, N., Kuwano, Y., Okochi, H., Takahashi, Y., Tamaki, K., Sato, S., Tedder, T.F., Fujimoto, M. 2010. CD22 expression mediates the regulatory functions of peritoneal B-1a cells during the remission phase of contact hypersensitivity reactions. *J. Immunol.* 184: 4637-4645.
 - 14) Ishiura, N., Nakashima, H., Watanabe, R., Kuwano, Y., Adachi, T., Takahashi, Y., Tsubata, T., Okochi, H., Tamaki, K., Tedder T.F., Fujimoto, M. 2010. Differential phosphorylation of functional tyrosines in CD19 modulates B lymphocyte activation. *Eur. J. Immunol.* 40: 1192-1204.
 - 15) Ozeki Y., I. Sugawara, T. Udagawa, T. Aoki, M. Osada-Oka, Y. Tateishi, H. Hisaeda, Y. Nishiuchi, N. Harada, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2010. Transient role of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in mycobacterial infection in mice. *Int. Immunol.* 22: 179-189.
 - 16) Sena, C.B.C., T. Fukuda, K. Miyanagi, S. Matsumoto, K. Kobayashi, Y. Murakami, Y. Maeda, T. Kinoshita, and Y.S. Morita. 2010. Controlled expression of branch-forming mannosyltransferase is critical for mycobacterial lipoarabinomannan biosynthesis. *J. Biol. Chem.* 285: 13326-13336.
 - 17) Kitada, S., K. Kobayashi, Y. Nishiuchi, K. Fushitani, K. Yoshimura, Y. Tateishi, K. Miki, M. Miki, H. Hashimoto, M. Motone, T. Fujikawa, T. Hiraga, and R. Maekura. 2010. Serodiagnosis of pulmonary disease due to *Mycobacterium avium* complex proven by bronchial wash culture. *Chest* 138: 236-237.
 - 18) Tomizawa, K., T. Nagao, R. Kusunoki, K. Saiga, M. Oshima, K. Kobayashi, T. Nakayama, M. Tanokura, and K. Suzuki. 2010. Reduction of MPO-ANCA epitopes in SCG/Kj mice by 15-deoxyspergualin treatment restricted by IgG2b associated with crescentic glomerulonephritis. *Rheumatology (Oxford)* 49: 1245-1256.
 - 19) Kasama, T., M. Sato, T. Odai, T. Isozaki, and K. Kobayashi. 2010. The CX3CL1/CX3CR1 axis is a sensitive marker of the response to anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Rheumatol. Musculoskel. Med.* 1: 19-25.
 - 20) Kasama, T., K. Ohtsuka, M. Sato, R. Takahashi, K. Wakabayashi, and K. Kobayashi. 2010. Macrophage migration inhibitory factor: a multifunctional cytokine in rheumatic diseases. *Arthritis* 2010: article ID 106202.
2. 和文発表
- 1) 横田(恒次)恭子、影山 努. 2010. ブタ由来インフルエンザウイルス(A/H1N1pdm)、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査—その数値をどう読むか—(第7版)、(日本臨床社)、日本臨床 68(6): 385-388.
 - 2) 松村隆之. 2010. 抗ウイルス免疫応答の新たな担い手: まだまだあるウイルス認識システム. *ファルマシア* 46(9): 893-894.
 - 3) 岡部真裕子. 2010. 法令における結核の取り扱い. *関節外科* 29: 1345-1348.
 - 4) 岡 真優子、前倉亮治、小林和夫. 2010. 潜在性結核菌感染診断法確立の可能性. *Medical Tribune* 43: 30.
 - 5) 小林和夫. 2010. 感染症の現状と制圧戦略 (第 56 回昭和医学会総会特別講演). *昭和医会誌* 70: 70-73.
- II. 学会発表
1. 国際学会
 - 1) Kobayashi, K. 2010. Strategies to combat tuberculosis in Japan. Scientific obstacles to control tuberculosis. 第 3 回日中科学フォーラム (中華人民共和国湖北省武

- 漢市、3月)。
- 2) Tsunetsugu-Yokota, Y. and Terahara, K. 2010. Factors crucial for the preferential propagation of R5-tropic HIV-1 in the early phase of HIV-1 infection. The 5th Japanese-German HIV-Symposium (東京、5月)。
 - 3) Shibusawa, K., Mitsuki, Y-y, Terahara, K., Yanagi, Y., Kobayashi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2010. Inhibition of HIV-1 replication by engineered lentivirus vectors: a potential advantage of SLAM-mediated virus entry. The 5th Japanese-German HIV-Symposium (東京、5月)。
 - 4) Mitsuki, Y-y, Shibusawa, K., Tsuchiya, T., Terahara, K., Kobayashi, K., Takeda, M., Yanagi, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2010. HIV-1 infection enhances the susceptibility of T cells to measles virus infection by upregulating signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) expression. The 5th Japanese-German HIV-Symposium (東京、5月)。
 - 5) Matsumura, T., T. Ikebe, H. Watanabe, K. Kobayashi, and M. Ato. 2010. The defensive role of interferon-gamma produced by myeloid cells in invasive group A *Streptococcus* infection. 18th International Symposium on Molecular Cell Biology of Macrophages (熊本、5月)。
 - 6) Onodera, T., Aizawa, R., Kobayashi, A., Ato, M., Hosono, A., Kaminiogawa, S., Kobayashi, K., Takahashi, Y. 2010. T-cell independent activation of virus-specific memory B cells requires Toll-like receptor (TLR) signaling. 4th International conference on "B cells and autoimmunity" (奈良、8月)。
 - 7) Terahara, K., Ishige, M., Mitsuki, Y-y, Shibusawa, K., Watanabe, S., Okada, S., Kobayashi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2010. Characteristic activation/differentiation phenotype of CD4+ T cells and their distinct susceptibility to X4-type and/or R5-type HIV-1 infection in humanized NOD/SCID/Jak3-null mice. The 14th International Congress of Immunology (神戸、8月)。
 - 8) Shibusawa, K., Mitsuki, Y-y, Terahara, K., Yanagi, Y., Kobayashi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2010. Inhibition of HIV-1 replication by engineered lentivirus vectors: a potential advantage of SLAM-mediated virus entry. The 14th International Congress of Immunology (神戸、8月)。
 - 9) Mitsuki, Y-y, Shibusawa, K., Tsuchiya, T., Terahara, K., Kobayashi, K., Takeda, M., Yanagi, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2010. HIV-1 infection enhances the susceptibility of T cells to measles virus infection by upregulating signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) expression. The 14th International Congress of Immunology (神戸、8月)。
 - 10) Matsumura, T., T. Ikebe, H. Watanabe, K. Kobayashi, and M. Ato. 2010. Identification of IFN-gamma producing cells in severe invasive group A streptococcal infection. 14th International Congress of Immunology (神戸、8月)。
 - 11) Hikida, M., Kaji, T., Takahashi, Y., Rajewsky, K., Takemori, T. 2010. IgG1 memory B cell compartment undergoes qualitative alteration after its initial generation early in the immune response. 14th International Congress of Immunology (神戸、8月)。
 - 12) Onodera, T., Aizawa, R., Hosono, A., Kaminogawa, S., Kobayashi, K., Takahashi, Y. 2010. T-cell independent activation of virus-specific memory B cells requires Toll-like receptor (TLR) signaling. 14th International Congress of Immunology (神戸、8月)。
 - 13) Fu, S., M. Kubota, Y. Takahashi, K. Kobayashi, F. Melchers, K. Ohnishi. 2010. Lymphocyte cadherin, BILL-cadherin/Cdh17, is expressed spatiotemporally in B cell development and contributes to B cell differentiation. 14th International Congress of Immunology (神戸、8月)。
 - 14) Tsunetsugu-Yokota, Y. 2010. The impact of chemokine receptor usage of HIV-1 in the pathogenesis of HIV infection. The 10th Awaji International Forum on Infection and Immunity (淡路島、9月)。
 - 15) Ato, M. Neutrophil dysfunctions by pathogenic bacteria. 2010. Symposium on High Throughput Approaches in Infection & Immunity (Hua Hin, タイ王国、12月)。
 - 16) Shibusawa, K., Mitsuki, Y-y, Terahara, K., Ishige, M., Yanagi, Y., Kobayashi, K., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2011. Inhibition of HIV-1 replication by short hairpin RNA is augmented by using lentivirus vector pseudotyped with envelope proteins of wild-type measles virus. Keystone Symposia on HIV Evolution, Genomics, and Pathogenesis (カナダ、3月)。
 - 17) Mitsuki, Y., Shibusawa, K., Terahara, K., Kobayashi, K., Takeda, M., Yanagi, Y., Tsunetsugu-Yokota, Y. 2011. HIV-1 infection enhances the susceptibility of T cells to measles virus infection by upregulating signaling lymphocyte activation molecule (SLAM) expression. Keystone Symposia (カナダ、3月)。
- ## 2. 国内学会
- 1) 大原直也、山本三郎、瀧井猛将、藤原永年、前山順一、小林和夫。2010. DNA マイクロアレイを用いた BCG Tokyo 172-I に存在するサブポピュレーションの遺伝子発現の比較検討. 結核 85 : 407, 2010. 第 85 回日本結核病学会総会 (京都、5月)。
 - 2) 池辺忠義、阿戸 学、松村隆之、長谷川秀樹、小黒祐子、嶋 智子、奥野ルミ、大屋日登美、勝川千尋、富永 潔、緒方喜久代、佐多徹太郎、小林和夫、大西 真、渡邊治雄。2010. 劇症型溶レン菌感染症臨床分離株で高頻度でみられる負の転写制御因子の変異. 第 19 回 Lancefield レンサ球菌研究会および第 42 回レンサ球菌感染症研究会合同学会 (東京、6月)。
 - 3) 石毛真行、寺原和孝、光木裕也、渋谷謙太郎、小林和夫、岡田誠治、横田(恒次)恭子。2010. HIV-1 感染モデルとしてのヒト化マウスの妥当性と X4 および R5 HIV-1 感染. 第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (徳島、11月)。
 - 4) 渋谷謙太郎、光木裕也、寺原和孝、石毛真之、柳 雄介、小林和夫、横田(恒次)恭子。2010. 麻疹ウイルスエンベロープを用いた HIV-1 増殖抑制性レンチウイルスベクターの開発とその有効性、第 58 回日本ウイルス学会学術集会 (徳島、11月)。
 - 5) 高橋宜聖。2010. Protective memory B cells against influenza virus infection in the lungs. 千葉大学G-COE シンポジウム (Development and maintenance of immune memory) (東京、12月)。
 - 6) 松村隆之、池辺忠義、大西 真、渡邊治雄、小林和夫、阿戸 学。2011. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症における環状核骨髄系細胞の保護的役割. 第 9 回感染症沖縄フォーラム (沖縄、2月)。
 - 7) 千葉紗由利、永井 武、松村隆之、阿戸 学、小安重夫。2011. *Listeria monocytogenes* 感染における侵入因子 Internalin B の免疫系への関与. 第 9 回感染症沖縄フォーラム (沖縄、2月)。
 - 8) 中藤 学、長谷耕二、鈴木道雄、木村昌伸、阿戸 学、新 竜一郎、西田教行、度会雅久、今岡浩一、大野博司。2011. M 細胞に発現する内在性プリオンタンパク質は *Brucella abortus* の取り込み受容体として機能する. 第 9 回感染症沖縄フォーラム (沖縄、2月)。

- 9) 小林和夫. 2011. 現代における感染症の脅威と制圧戦略 (メインシンポジウム: 次世代の予防戦略に果たす衛生学の役割). 日本衛生学会雑誌、66:250-251、2011. 第 81 回日本衛生学会学術総会 (東京、3 月、Web-IT 開催).