

8. 免疫部

部長 小林 和夫

概要

当部は感染症、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。「研究室で得られた研究成果を医療や社会に還元し、すなわち、translational research (橋渡し研究)を推進し、健康増進や感染症による健康被害の減少」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、骨髄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. 重症急性呼吸器症候群 (SARS) に関する研究
4. C型肝炎ウイルス感染に関する研究
5. マウス肝炎ウイルス受容体に関する研究

II. 細菌感染症

1. 抗酸菌感染症に関する研究
2. 歯周病菌の病原性因子に関する研究
3. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症に関する研究
4. 類鼻疽の宿主防御に関する研究
5. 細菌の運動性に関する分子機序
6. 破傷風毒素の神経受容体に関する研究

III. 原虫・寄生虫感染症

1. 内蔵リユーシュマニア症の防御免疫に関する研究
2. マラリア原虫感染防御に関する研究
3. 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に関する研究

2. 高分子ポリフェノールによる異常プリオン蛋白質の形成抑制

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. B細胞分化および粘膜免疫系における BILL カドヘリンの機能に関する研究
3. 腸管粘膜ワクチンデリバリーシステムに関する基礎研究

VI. 骨髄造血機構に関する研究

1. 骨髄幹細胞の自己複製に関する研究
2. 骨髄不全症と炎症性蛋白に関する研究

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 19 (2007) 年 5 月に寺原和孝が東京大学医科学研究所から免疫部第一室研究員として採用された。また、平成 20 (2008) 年 3 月に谷山忠義 第二室長が定年退官した。

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) Nef 遺伝子特異的な shRNA を用いた HIV-1 増殖制御

我々が開発した 3'LTR/Nef 遺伝子の small hairpin 発現レンチウイルスは RNA 干渉により HIV 増殖を抑制する。フランスにおける血中ウイルス価の高い慢性 HIV 感染者で障害されている Gag 特異的 CD4⁺T 細胞、特に中間分化段階の細胞はこのレンチウイルスの効果により増殖能を回復した。また、多種類のサイトカイン産生細胞は検出されないものの、これは HIV 抗原特異的な効果であり、CD4⁺T 細胞のヘルパー機能保持におけるウイルス増殖制御の重要性が明らかとなった。[山本拓也 (東大医科研博士課程・研究生)、光木裕也 (東京医歯大博士課程・研究生)、水越文徳 (エイズ予防財団リサーチレジデント)、Brigitte Autran (パリ大学 Pitie Salpetriere Hospital、フランス共和国)、小林和夫、

井上純一郎（東大医科研） 横田恭子]

（２）HIV-1 感染における特異的 T 細胞の活性化評価システムの確立

Interferon (IFN)- γ のプロモーター活性を検出するインディケーターレンチウイルスとして、minimal IFN- γ プロモーターの下流に β -lactamaseを発現するレンチウイルスを作製し、生細胞で IFN- γ プロモーター活性を FACS 解析するシステムの確立を試みた。このレンチウイルスに感染した CD4 陽性 T 細胞クローンでは IFN- γ 持続産生を細胞内染色と同じ頻度で検出可能であったが、ヒトの末梢血細胞において抗原特異的に IFN- γ を産生する T 細胞を検出するにはまだ感度的に問題があった。[山本拓也（東大医科研博士課程・研究生）立川 愛・岩本愛吉（東大医科研・先端医療研究センター）井上純一郎（東大医科研）横田恭子]

（３）赤色蛍光を発する組換え HIV-1 の作製とその応用

プロウイルスクローン pNL432 をもとに HIV-1 の env の下流に Nef を保存した形で DsRed を発現する組換え HIV-1(X4)を作製した。更に env の部分を R5 型 (AD8) に置き換え、HIV-1 感染細胞の蛍光を flow cytometry で検出可能な系を確立した。その応用として、green fluorescent protein (GFP) を発現する HIV-1(X4)と DsRed を発現する HIV-1 (R5) を同時に感染させた樹状細胞から CD4 陽性 T 細胞へのウイルス伝播・感染拡大における両ウイルスの増殖性の違いを解析している。[山本拓也（東大医科研博士課程・研究生）光木裕也（東京医歯大博士課程・研究生）水越文徳（エイズ予防財団リサーチレジデント）寺原和孝、稲垣好雄・井上純一郎（東大医科研）山本直樹（エイズ研究センター）小林和夫、横田恭子]

（４）HIV-Nef 発現による免疫不全発症の解明

HIVNef 発現による T 細胞免疫への影響を明らかにするため、卵白アルブミン (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、CD4 の発現抑制を起こさない Nef 変異体発現ウイルス (nef CD4) を感染させ、FACS を用いて Nef 発現、Nef CD4 発現、および Nef 非発現 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。しかし、活性化によるアポトーシス (AICD) に関しては nef 発現による影響は認められなかった。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（協力研究員）阿戸 学、高橋宜聖、竹森利忠（理研）]

（５）ワクチンに関する基礎的研究：酵母由来 HIV-1 Gag 粒子のマンノース量と樹状細胞による Cross-presentation 活性の関係

ヒト単球由来樹状細胞は外来抗原を cross-presentation する能力が高い抗原提示細胞であり、酵母由来 HIV-1 Gag ウイルス様粒子 (VLP) を取り込んで Gag 特異的な CTL を活性化する。野生型 VLP (HmVLP) よりもマンノース量の低い変異型酵母 (mnn9) 由来 VLP (LmVLP) の方が CTL 誘導能が高い機構を解析した結果、個体差はあるものの LmVLP は IL-12 優位のサイトカインを誘導しやすいのに対し、高度にマンノース付加された HmVLP は糖鎖受容体シグナルを介して Th1 型の反応を抑制することが明らかとなった。[水越文徳（エイズ予防財団リサーチレジデント）、立川愛・岩本愛吉（東大医科研・先端医療研究センター）森川裕子（北里大学北里生命科学研究所）小林和夫、横田恭子]

2. インフルエンザに関する研究

（１）鳥インフルエンザ (H5N1) 研究に有用なモノクローナル抗体の作製

鳥インフルエンザ (H5N1) のワクチン品質管理あるいは診断に有用なマウスモノクローナル抗体を作製した。最終的に H5 型 hemagglutinin (HA) に特異的に反応するクローン 6 個と neuraminidase (NA) に反応するクローン 1 個を樹立した。HA に反応するクローン 6 個のうち、クレードの異なるインドネシア由来ウイルス株にも反応する 2 つの抗体を組み合わせてサンドイッチ酵素抗体法を確立し、H5N1 に対して特異性が高いことを確認した。[横田恭子、大西和夫、高橋宜聖、平山中巳、阿戸学、大島正道、光木裕也（東京医歯大博士課

程・研究生) 水越文徳(エイズ予防財団リサーチレジデント) 山本拓也(東大医科研博士課程・研究生) 高木弘隆(バイオセーフティ管理室) 小林和夫]

(2) プレパンデミックワクチンが惹起する中和抗体の認識分子に関する研究

新型インフルエンザの流行に備えるため、プレパンデミックワクチン(NIBRG-14)を接種したマウスでは、血清抗ヘマグルチニン(HA)抗体、あるいは抗ノイラミニダーゼ(NA)抗体が主要な感染防御因子であることを昨年度までに明らかにした。本年度の研究では、抗HA抗体と抗NA抗体の感染防御能をマウス移入実験により比較した結果、抗HA抗体と抗NA抗体は同程度の感染防御能を有し、両者が相乗的に作用して強毒H5N1ウイルスの排除に寄与する可能性が示唆された。[高橋宜聖、阿戸 学、小田切孝人・田代真人(ウイルス第三部)、小林和夫]

(3) プレパンデミックワクチンが惹起する感染防御抗体のウイルス中和メカニズムに関する研究

NIBRG-14 プレパンデミックワクチンが誘導する感染防御抗体は、赤血球凝集阻害(HI)活性や中和活性が低いことが報告されている。本年度の研究では、cladeの異なるプレパンデミックワクチン(RG-Indonesia/5)について解析を進めた結果、NIBRG-14 と比べ HI 活性の上昇が認められたものの、他のサブタイプのワクチンに比べ依然 HI 活性の低いことが明らかとなった。しかし、補体因子C1qの添加によって、抗血清の中和活性が部分的に増強したことから、プレパンデミックワクチンが誘導する感染防御抗体価の正確な測定には、C1qの添加が有効となる可能性が示唆された。[高橋宜聖、牛山義幸(実習生)、小田切孝人・田代真人(ウイルス第三部)、小林和夫]

(4) インフルエンザウイルス経鼻感染に対する記憶 B 細胞応答の解析

インフルエンザウイルスに対する防御免疫反応では、抗体産生の記憶応答が中心的な役割を担う。しかし、経鼻感染したインフルエンザウイルスの排除に必要な記憶 B 細胞サブセットは同定されておらず、その表現型や局在部位等の詳細は不明である。我々は、インフルエンザウイルスヘマグルチニンに特異的な記憶 B 細胞の同定技術を開発し、ウイルス感染マウスにおける局在性を解

析した。その結果、肺に記憶 B 細胞が存在することを見だし、脾臓記憶 B 細胞と表現型の異なることを明らかにした。[高橋宜聖、中村由里子(実習生)、小林和夫]

(5) 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ヒト肺胞上皮由来 A549 細胞株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) をはじめ宿主由来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]

(6) ウイルス感染に有効なワクチン効果を賦与する生理活性物質の応用

感染症に対する個体の免疫応答能を高めると期待される天然の生理活性物質の経口摂取による免疫効果確認のため、マウスの食餌や飲料水にオリゴ乳酸や小麦胚芽抽出物を一定期間加え、不活化インフルエンザ(PR8)を皮下あるいは経鼻投与した。血中の PR8 特異的 IgG サブタイプの抗体価のうち、IgG2a サブタイプの抗体価が有意に増強あるいは低下していた。このことは食品として安全に摂取できる物質を利用した免疫応答制御の可能性を示唆する。[寺原和孝、光木裕也(東京医歯大博士課程・研究生)、山本拓也(東大医科研博士課程・研究生)、水越文徳(エイズ予防財団リサーチレジデント)、高橋宜聖、小林和夫、村上正裕(大阪大谷大学)、横田恭子]

(7) 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末梢血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血中サイトカイン濃度を測定した。その結果、ワクチンによる白血球減少は、全粒子ワクチンによって産生誘導された IFN- α を介して起こることが示された。さらに、白血球減少の機序を調べる目的で、ワクチン投与後の白血球アポトーシスを解析したが、全粒子ワクチン投与後のアポトーシス細胞増加は認められず、白血球の生体内移動によって末梢血白血球の減少が起こることが考えら

れた。一方、IFN- α 産生を誘導するウイルス分子の探索に関して、全粒子ワクチン中に IFN- α 産生を引き起こす作用のある RNA が検出されたことから、ウイルス RNA が白血球減少を引き起こす因子であることが示唆された。[論文投稿中][阿戸 学、高橋宜聖、藤猪英樹・山本紀一(協力研究員)、板村繁之・田代真人(ウイルス第三部)、堀内善信・荒川宜親(細菌第二部)、竹森利忠(理研)]

3 . SARS-CoV の中和エスケープ変異の解析

SARS-CoV Spike に対するモノクローナル中和抗体 (SKOT3, 19, 20) 抵抗性の変異 SARS-CoV クローンをブランクにより精製した。得られたウイルスには S1 ドメインの angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2) receptor binding domain (RBD) あるいは S2 ドメインに 1 つまたは 2 つのアミノ酸置換をとともなう変異があり、それぞれの中和抗体に抵抗性を獲得していた。SKOT19 と SKOT20 は S1 にエピトープがあり、SKOT3 のような S2 にエピトープを持つ抗体と組合せることにより、低濃度で確実な中和効果が得られた。[光木裕也(東京医歯大博士課程・研究生)、大島正道、大西和夫、山本拓也(東大医科研博士課程・研究生)、高木弘隆(バイオセーフティー管理室)、山本直樹(エイズ研究センター)、山岡昇司(東京医歯大)、小林和夫、横田恭子]

4 . C 型肝炎ウイルス感染に見られる 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 (J Viral Hepatitis 13: 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。現在、short RNA の産生機構について検討中である。[大島正道、清水洋子(日大医学部・協力研究員)、土方美奈子(国立国際医療センター)、吉倉 廣 (CODEX)]

5 .腸管上皮におけるマウス肝炎ウイルス(MHV)レセプターの解析

MHV は腸管上皮に発現する CEACAM1^a を介し

て感染する。CEACAM1^a は選択的スプライシングにより 4 種類の受容体型構造をとるアイソフォームが知られているが、RT-PCR の結果、マウス小腸上皮層において新たに 3 種類の選択的スプライシングバリエーション (CEACAM1^a-2、CEACAM1^a-2C1、CEACAM1^a-4C1) の発現を認め、そのいずれとも分泌型構造をとっていた。さらにタンパクレベルでの解析から腸管分泌液中に CEACAM1^a-4C1 が認められ、MHV との結合能を有していることも明らかとなった。現在、CEACAM1^a-4C1 による MHV の感染中和効果について解析を進めている。[寺原和孝、横田恭子、山本拓也(東大医科研博士課程・研究生)、田口文広(ウイルス第三部)、吉田理人・五十嵐脩・後藤義幸・野地智法・清野 宏(東大医科研)、Nicole Beauchemin (McGill 大学、カナダ)]

II . 細菌感染症

1 . 抗酸菌感染症に関する研究

(1) 抗酸菌におけるチミジル酸合成酵素の役割

チミン誘導体合成経路は生物にとって必須の代謝経路であり、チミジル酸合成酵素 (thymidylate synthetase, TS) による dUMP から dTMP への過程を含む。抗酸菌は TS として ThyA と ThyX を持つ。ThyX の反応には flavin adenine dinucleotide (FAD) を補酵素として必要とし、NADPH の酸化を伴う。BCG の *thyX* 遺伝子欠損株を作製し、その性状を調べたところ、培地成分によりその増殖が顕著に抑制された。*thyX* 遺伝子欠損株に NADPH の酸化活性にみ変異型 *thyX* 遺伝子を導入することにより増殖は相補された。このことから BCG の ThyX は同菌の酸化還元電位の恒常性に寄与している可能性が示唆された。[大原直也、岡部真裕子、小林和夫、吉村満美子(大阪市立大学大学院医学研究科)、中山浩次(長崎大)]

(2) IL-15 産生組換え BCG ワクチン

IL-15 はメモリー CD8 T 細胞の維持に重要である。IL-15-Ag85B を産生する組換え BCG を作製し、結核菌感染に対する効果を調べた。抗原特異的 CD8 T 細胞の産生する IFN- γ 量、精製ツベルクリン蛋白質 (PPD) あるいは Ag85B 特異的 CD4 T 細胞が産生する IFN- γ 量ともに Ag85B 産生組換え BCG 免疫マウスの T 細胞よりも、IL-15-Ag85B 産生組換え BCG 免疫マウスの T 細胞のほうが高かった。また CD8 T 細胞、CD4 T 細胞の反応性も IL-15-Ag85B 産生組換え BCG 免疫マウスのほうがよく、肺葉における結核菌に対する抵抗性も高か

った。[大原直也、唐 策・山田久方・柴田健輔・前田直良・吉田真一(九州大学)、木下タロウ(大阪大学)、Worawith Wajjwalku (Kasetsart 大学、タイ王国)]

(3) トランスポゾンを用いた抗酸菌由来新規免疫誘導遺伝子の同定

生菌による免疫誘導は、死菌や菌構成成分の投与と比較して強力で、かつ長期にわたるが、未だその分子機構は不明である。本研究は、挿入配列として既知のマウス T 細胞特異的抗原ペプチドをコードするトランスポゾンを挿入した非結核抗酸菌 *Mycobacterium fortuitum* 変異株をスクリーニングし、最終的には宿主免疫応答を促進するのに必要な結核菌遺伝子を同定することを目的とする。マウス CD8 陽性 T 細胞特異的抗原ペプチド群のデータベースを作成し、ペプチドを *M. fortuitum* のコドン読み枠に変換した DNA を含むトランスポゾン配列を精製した。さらに、*M. fortuitum* にトランスポゾン配列を導入し、細菌ゲノムの異なる部位にトランスポゾン配列が挿入されたことを確認した。現在、*M. fortuitum* で発現するペプチドの T 細胞免疫誘導能を確認中である。変異株のライブラリーを作成後、これらをマウスに感染させ、宿主免疫誘導に障害を持つ変異株のトランスポゾン挿入部位を同定することによって、宿主免疫を修飾する新規抗酸菌遺伝子を同定する予定である。[阿戸 学、大西 眞・渡邊治雄(細菌第一部)、竹森利忠(理研)]

(4) 潜在性結核菌感染

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の人口で約 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、正の制御因子：mycobacterial DNA binding protein 1 (MDP1) と負の制御因子： β -ketoacyl-acyl carrier protein synthase (KasB) を解明した。

抗酸菌細胞質内 MDP1 の発現増強は休眠状態を誘導し、MDP1 は休眠における正の制御因子であることが判明した。さらに、MDP1 が細胞壁合成に低濃度で増強、高濃度で抑制を示し、休眠状態(高濃度)における MDP1 の役割が判明した。細胞表面 MDP1 は結核菌の侵入における接着にも関与し、多機能分子である。[小林和夫、松本壮吉(大阪市立大学大学院医学研究科)]

Trehalose dimycolate (TDM) など糖脂質は結核菌に特徴的であるため、糖脂質関連酵素 (KasB) の

潜在性結核菌感染における役割の解明を研究目的とした。*kasB* 遺伝子欠損株の細菌学的性状として、1) 小型集落形成、2) 抗酸性の消失、3) 紐状発育(病原性結核菌で増強)の消失や 4) TDM 炭素鎖長の短縮(親株に比し < 10) が認められた。

kasB 欠損株に対する宿主応答として、1) 病理組織学的に肉芽腫形成の減弱・消失、2) 組織内で抗酸性の消失、3) 感染マウスの生存延長、4) 肺の臓器内生菌数の定常的低下を示し、親株と対比的であった。結核菌糖脂質関連酵素 (KasB) は「抗酸性」、「病原性」や「休眠および潜在性結核菌感染」に重要であり、KasB を標的とした抗結核化学療法薬の開発や免疫応答は潜在性結核菌感染対策に基盤を提供した。[小林和夫、藤原永年(大阪市立大学大学院医学研究科)、William R. Jacobs, Jr. (Albert Einstein College of Medicine、アメリカ合衆国)]

(5) *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症の血清診断

非結核性抗酸菌症において最頻原因菌の MAC は環境菌であるため、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(3 ヶ月以上)を要することが多い。MAC 特異的細胞壁糖脂質蛋白質抗原 (GPL) に対し、宿主が血清抗体産生を示し、血清診断(所要時間: 約 3 時間)に有用であることを示した。さらに、血清抗 GPL 抗体価は MAC 感染症の画像診断で評価された疾患活動性(病変の拡がり、結節陰影数など)を反映し、活動性の指標となることが判明した。すなわち、血清抗 GPL 抗体価の測定は、1) MAC 感染症の診断、加えて、2) 疾患活動性の評価に有用である。[小林和夫、北田清悟・前倉亮治(独立行政法人国立病院機構刀根山病院)]

(6) MAC 特異的細胞壁糖脂質蛋白質 (GPL) 合成系の解明

GPL は MAC の 28 血清型を規定している細胞壁成分であるが、その合成系は未解明な点が多い。*M. intracellulare* 血清型 7 由来 GPL は MAC 共通なコア部分 (fatty acyl-D-Phe-D-allo-Thr-D-Ala-L-alanine と糖鎖部分 (hexose rhamnose rhamnose rhamnose 6-deoxy talose) から構成され、分子量は 1,874 であった。特徴として、糖鎖部分に rhamnose が豊富であり、GPL 糖鎖合成系に rhamnose 転移酵素 (*rtfA* 遺伝子) 群が関与していた。GPL 抗原に対し、感

染宿主は抗体産生など、液性免疫応答を示すことから、MAC 病原性における GPL の役割、また、薬剤標的候補の可能性を探索する予定である。[小林和夫、藤原永年(大阪市立大学大学院医学研究科)、中田 登(ハンセン病研究センタ)、前田伸司(結核研究所)]

(7) 結核発生动向における新規分子疫学の応用

従来、結核菌の分子疫学に DNA 指紋法 (restriction fragment length polymorphism : RFLP) が用いられてきたが、RFLP は多施設で得られた結果の比較や菌培養により多量の DNA を必要とすることなど、課題があった。ポリメラーゼ連鎖反応を利用した反復配列多型解析 (variable number of tandem repeats : VNTR) は多施設比較が容易、かつ、培養不要で少量の DNA により解析可能である。大阪市域で得られた結核菌の RFLP と VNTR 解析結果を比較したところ、両方で良好な相関が認められた。今後、結核の分子疫学に「VNTR」が応用されることが期待される。[和田崇之・長谷 篤(大阪市立環境科学研究所)、前田伸司(結核研究所)、小林和夫]

2. 歯周病菌 (*Porphyromonas gingivalis*) の病原性因子に関する研究

(1) *Porphyromonas gingivalis* 33277 株ゲノムの解析

P. gingivalis 33277 株ゲノムの全塩基配列 2,354,886 塩基対を決定した。すでに決定されている W83 株ゲノムと詳細に比較、解析したところ、175 部位においてゲノムの再構成が見つかった。35 箇所は逆位あるいは転位であった。140 箇所は配列の挿入、欠損、あるいは入れ替りによるものであった。両株ともに多くの転位因子を有しており、これが頻繁なゲノムの再構成の原因と考えられた。またこの菌において特徴的な miniature inverted-repeat transposable element の存在が明らかになった。[大原直也、内藤真理子・庄子幹郎・雪竹英治・中山浩次(長崎大)、中山恵介・林 哲也(宮崎大)、平川秀樹・久原 哲(九州大)、山下敦士・服部正平(北里大)、吉村文信(愛知学院大)]

(2) ECF シグマ因子の解析

嫌気性である *P. gingivalis* の環境ストレスに対するトランス機構を解析する目的で同菌が持つ 6 種の ECF シグマ因子それぞれの遺伝破壊株を作製し解析した。その結果、いずれのシグマ因子も必

須ではなく、いずれの欠損株も野生株と同様の増殖量を示した。しかし、静止期から遅滞期への環境変化に対する適応能力が減少していた。また PG1318 遺伝子破壊株は染色体遺伝子の変異が高頻度に生じており、PG1318 が染色体の安定性に関与していることが示された。[大原直也、菊池有一郎・上田青海・平井 要・柴田幸永・藤村節夫(松本歯大)、中山浩次(長崎大)]

(3) TPR ドメイン蛋白質の研究

Tetratricopeptide repeat (TPR) ドメインは細菌からヒトに至るまで存在し、蛋白質間相互作用モジュールとして働く。*P. gingivalis* W83 株の TPR domain タンパク質のひとつ PG1385 の遺伝子破壊株は、マウスに対する病原性が顕著に低下した。PG1385 はペリプラズム画分を中心に局在し、PG1385 遺伝子欠損株と野生株では外膜画分のタンパク質電気泳動像が異なること、PG1385 と相互作用するタンパク質が膜画分に存在することから PG1385 は細胞膜あるいはペリプラズムに存在する病原因子の制御に関わっていることが示された。[大原直也、吉村満美子(大阪市立大学大学院医学研究科)、近藤好夫・庄子幹郎・雪竹英治・内藤真理子・中山浩次・藤原 卓(長崎大)]

(4) 歯周炎発症における宿主の遺伝学的要因に関する研究

自然免疫発現に関与する Toll 様受容体 (TLR) 2 および TLR4 は歯周病原性細菌の認識において重要な役割を担う。*TLR2*、*TLR4* 遺伝子多型が慢性歯周炎の発症および進行に与える影響について臨床検体を用いて調べた。その結果、欧米において高頻度に出現することの報告された遺伝子多型は、全く検出されなかった。しかし、重度歯周炎患者から、*TLR2* に 5 カ所、*TLR4* に 4 カ所の遺伝子多型が検出された。この中で、*TLR4* +3725G>C は、全歯周炎患者群において健常対照者群よりも高頻度の C アレルを検出した (P=0.043)。また、中等度および重度歯周炎患者群と健常対照者群間の劣性効果危険率においても統計学的な有意差を認めた。[大原直也、福崎 毅・吉村篤利・原 宜興・吉浦孝一郎・山口竜亮・金子高士(長崎大)]

3. 劇症型溶血性レンサ球菌感染における宿主防御機構修飾

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。本邦において、2000年以降、劇症型感染起因菌として増加している emm49 型の *S. 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、それらに対するヒトの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、劇症型分離株と非劇症型分離株に対する好中球貪食能に差異はなかったが、非劇症型分離株に比べて、劇症型分離株は好中球の殺菌に抵抗性を示すことが判明した。この機序として、劇症型分離株において高発現しているストレプトリシン O が、好中球にネクローシスを誘導することが原因と考えられた。好中球の直接障害に加えて、劇症株では、好中球の主要な走化因子インターロイキン 8 を分解するセリンプロテアーゼである *ScpC* の発現が増強し、非劇症株と比べて、好中球遊走を抑制することが判明した。さらに、これらの病原性因子の発現増強は、劇症型感染分離株のみに認められる遺伝子発現調節因子 *csrS* の変異によって生じていることが判明した。以上の結果から、劇症型 *S. pyogenes* 感染症では *csrS* の変異によって、病原因子ストレプトリシン O や *ScpC* の発現が増強し、感染局所への好中球走化抑制と好中球直接障害により、感染部位に好中球浸潤を伴わない特異な病態による宿主防御機構の破綻を招来し、劇症型感染を惹起する可能性が示唆された。[論文投稿中][阿戸 学、池辺忠義・渡邊治雄(細菌第一部)、竹森利忠(理研)、小林和夫]

4. 類鼻疽における糖尿病患者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、*B. pseudomallei* は他のグラム陰性菌であるサルモネラ菌や大腸菌に比べて好中球の貪食に対して抵抗性を示し、好中球内で 2 時間以上生存することから、好中球の殺菌に対しても他の菌と比べて抵抗性を示すことが判明した。さらに、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が認められた。殺菌能に関しては、糖尿病患者と健康人の間で差が認められ

なかった。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。[論文投稿中][阿戸 学、Sujin Chanchamroen, Ganjana Lertmemongkolchai (コンケン大学、タイ王国)]

5. 細菌の運動性に関する分子機序

多くの細菌はべん毛と呼ばれる運動器官を持つ。べん毛基部には 6 種の膜タンパク質から成る輸送装置が存在し、3 種の細胞質タンパク質と共にべん毛を特異的に輸送する。この細胞質タンパク質とべん毛基部体を形成する C リングの構成タンパク質との間で相互作用を確認し、新たな輸送モデルを提唱した。一方、輸送装置を形成する膜タンパク質 FlhB の C 末ドメインが自動的に切断されることを明らかにした。FlhB は FlhK と共に基質認識に関与しており、一定時間で自動的に切断されて輸送基質切り替えのタイミングを計る「分子タイマー」として機能することが示唆された。[岡部真裕子、Bertha González-Pedrajo (Universidad Nacional Autónoma de México、メキシコ合衆国)、Jonathan McMurry (Kennesaw State University、アメリカ合衆国)、Hedda Ferris (Max Planck Institute for Developmental Biology、ドイツ連邦共和国)、南野徹・難波啓一(阪大)、May Kihara (Yale University、アメリカ合衆国)]

6. 破傷風神経毒素に対する神経細胞表面受容体分子に関する研究

破傷風神経毒素 (tetanus toxin: T.Tn) は、破傷風菌の産生する毒素蛋白で、宿主が破傷風菌感染で死亡する原因物質である。その分子構造と神経細胞内での致死誘導メカニズムについては詳細が判明している。しかし、T.Tn が神経細胞と結合する受容体分子については、不明のままである。受容体分子同定の実験としては、T.Tn と結合するマウス脳組織由来蛋白質を部分精製し、この蛋白質のペプチドから、そのアミノ酸配列の 1 部を同定し、このアミノ酸配列と相同性を持つ分子をアミノ酸データベースから求めた。その結果、イオンチャンネルを形成する蛋白の 1 つとホモロジーのあることが判明した。次に、この分子が受容体として機能しているか否かを調べるために、米国 Baylor 医科大学 W. J. Craigen 教授によって作成された同分子をコードする遺伝子欠損マウスを用いた実験を共同研究として計画した。遺伝子欠損マウスと、欠損のない同系マウスの分与を受け、T.Tn の感受

性が調べられた。結果は、T.Tn 感受性に、欠損、非欠損両マウス間で全く差が認められなかった。これは、当初に同定した T.Tn 結合分子が受容体として機能していないことを示唆するものであった。[平山中己、W. J. Craigen (Baylor 医科大学、アメリカ合衆国)]

III. 原虫・寄生虫感染症

1. 内蔵リ्यूシマニア症における防御免疫成立機構の解析

内蔵リ्यूシマニア症は致死的原虫感染症である。ヒトの病態をよく反映する感染マウスモデルを用いて、感染免疫の成立機構を解析した結果、感染初期に、大部分の原虫は脾臓周辺帯 (MZ) マクロファージに貪食されるが、樹状細胞 (DC) には貪食されない。しかし、DC は IL-12 を産生し感染特異的 T 細胞免疫を誘導する。これより、感染初期には、原虫を貪食したマクロファージが、脾臓 MZ において一部の樹状細胞に抗原および活性刺激を伝達していることが想定される。*L. donovani* 感染初期におけるマクロファージから樹状細胞への抗原情報の伝達機構を明らかにするため、マウスマクロファージに *L. donovani* を *in vitro* で感染させた後、非感染マウスに移入した。その結果、脾臓 DC から IL-12 産生が起こり、マクロファージから DC へ抗原が伝達されることを明らかにした。現在、DC 抗原の輸送がいかなる機構によるかを解析中である。[阿戸 学、Paul Kaye (University of York、英国)]

2. マラリア原虫感染防御に関与する免疫細胞の同定

マラリア感染防御に必要な免疫因子を同定することを目的とし、マウスマラリア *Plasmodium chabaudi* 感染モデルを用いて、紫外線 (UV) 照射による抗マラリア免疫応答の抑制機構を解析した。その結果、UV によるマラリア感染感受性の亢進は、抑制性サイトカイン IL-10 非依存性であることが、IL-10 KO マウスを用いた実験から確定された。今年度は、IL-10 と同様に抑制性サイトカインとして知られている TGF-beta について検索した結果、抗 TGF-beta 抗体を投与しても、死亡率の改善には繋がらず、また延命効果も見られなかったことから、UV 照射によるマラリア感染性亢進に拘る因子は、これら 2 つのサイトカイン以外の因子であることが考えられる。現在、UV による制御性 T 細胞活性化とマラリア感染感受性について検討を行っている。

る。[山本紀一(協力研究員)、高橋宜聖、阿戸 学、竹森利忠(理研)]

3. マンソン住血吸虫感染防御に関する研究

ヒトのマンソン住血吸虫 (*Schistosoma mansoni*: S.m.) 感染モデルとして、マウス S.m. 感染系を用いて、これまでの実験で弱毒化幼虫感作による比較的強い感染防御効果が得られている。弱毒化幼虫は、セルカリアの *in vitro* 培養系に弱毒化試薬として DNA 合成阻害剤を加えて作成している。今回は、マウスへの感作回数と防御効果の関係を調べた。弱毒化幼虫によるマウスへの感作は、1 回、3 回、6 回の 3 群に分けて行われた。感染防御効果は、感作後に対照としての非感作群を含む計 4 群に S.m. 感染を行い、この感染が感作により、どの程度防御されたかで判定した。結果は、弱毒幼虫 1 回感作は、非感作群に対して強い防御効果が見られ、この 1 回感作よりも 3 回感作の方がマウス個体間での感染虫数のバラツキが小さく、かつ平均感染数も少なくなっていた。6 回感作と 3 回感作とでは、防御効果に差が見られなかった。結論として、感作回数は 3 回が 1 回よりも安定かつ十分な防御効果を誘導し、それ以上の感作も不要であることが判明した。現在、この 3 回感作後、どの程度の期間防御効果が持続しているかを調べる実験が進行している。[平山中己、朝日博子(寄生動物部)、吉成正裕・南 陸彦(横浜市立大学)、金澤 保(産業医科大学)]

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

牛海綿状脳症 (BSE) 牛由来の食物を摂取することにより体内に侵入した異常型プリオン蛋白質が、長期潜伏期間ののち脳に伝達性海綿状脳症 (TSE) を引き起こす過程で、免疫系細胞が重要な役割を担っていることが強く示唆されている。免疫系細胞における異常型プリオン蛋白質の伝播能を調べるため、各種免疫系細胞株に標識プリオン遺伝子を導入してそのプリオンの動態を観察する *in vitro* 実験系の構築を行った。その結果、プロ B 細胞株とマクロファージ前駆細胞株で高いプリオン蛋白質発現・保持能を認めた反面、濾胞性樹状細胞 (FDC) 様細胞株にはそれを認めなかった。この結果は、これらの細胞が局在する骨髄において異常プリオン蛋白質の伝播が進む可能性を示唆し、BSE 発症牛の骨髄が感染性部位であることの

説明の一つとなる。今後、骨髄における異常プリオン蛋白質の動態に着目する必要があると考える。
[大西和夫、山口沙由里 (非常勤職員)]

2 . 高分子ポリフェノール (MAF) による異常プリオン蛋白質の形成抑制

現在、プリオン病の発症を抑える技術は実現していない。異常プリオン蛋白質のアミロイド形成に関与するベータ・シート構造と相互作用する可能性のある物質として MAF (ミトコンドリア活性化因子 ; 高分子ポリフェノール) に着目した。マウス神経芽細胞株である ScN2a を用いた異常プリオン蛋白質形成試験管内測定法により、MAF の異常プリオン蛋白質形成抑制能を検討した結果、非常に強い抑制効果があることが判明した。この効果は、既存ポリフェノールなどの効果と比較すると際立ったものである。また、MAF は食品 (発酵茶) 由来成分であるため毒性が非常に低いと考えられる。従って、MAF をプリオン病発症モデルマウスに投与して、プリオン病発症が抑制または阻害される方法を検討することにより、これまで実現されていないプリオン病治療法への応用が期待できる。[大西和夫、小澤哲夫・沼田 治 (筑波大学大学院生命環境科学)]

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

獲得免疫系で抗原認識・感染防御に中心的な役割を担う B 細胞受容体や T 細胞受容体は、遺伝子再構成によって高度な抗原認識多様性を生み出す。膨大な数の抗原認識特異性を生み出し、管理する過程で中心的な役割を果たす要素の一つがプレ B 細胞受容体であり、遺伝子再構成に成功した抗体 H 鎖を温存し、それを効率よく利用して免疫系を構築して行く上で重要な役割を果たす。プレ B 細胞受容体は抗体 H 鎖と代替 L 鎖からなり、我々はこの受容体のうち非免疫グロブリン (non-Ig) 領域が受容体活性化に重要な働きを担うことを明らかにしてきた。この分子の作用様式をホモロジーモデリングおよび分子動力学法によって解析している。これまでの結果は、Lambda5 と VpreB の non-Ig ドメインが形成する 2 つの突起状構造に局在する複数の荷電アミノ酸が受容体間の強い相互作用を誘導する可能性を示唆している。[大西和夫、Lill Martensson (Babraham Institute, 英国)、Fritz Melchers (Max Planck Institute for Infection Biology, ドイツ連邦共和国)、藤本浩文 (放射能管理室)]

2 . 抗体産生 B 細胞分化および粘膜免疫系における BILL カドヘリンの機能に関する研究

BILL カドヘリン (cadherin-17) は抗体産生 B 細胞分化の過程で spatiotemporal な制御を受けて発現する細胞接着因子である。この分子はまた腸管上皮細胞などの粘膜免疫組織にも発現する。粘膜免疫系における BILL カドヘリンの機能を知る目的で、腸管、肺などの粘膜免疫組織における発現パターンを、組織免疫染色法、ウエスタンブロット法、フローサイトメトリー法により詳細に検討した。その結果、腸管上皮細胞の頂側膜並びに側底膜に非常に強く局在していることが明らかになった。この結果は、腸管内腔の抗原取り込みや腸内細菌との相互作用にこの分子が関与している可能性を示唆する。特に腸内病原細菌の標的分子となる可能性について、BILL カドヘリン遺伝子欠損マウスや組換え遺伝子発現実験系を用いて検討を進めている。[傳 舟一・沼田 治 (筑波大学大学院生命環境科学)、清水健之 (札幌医科大学)、小林和夫、Fritz Melchers (Max Planck Institute for Infection Biology, ドイツ連邦共和国)、大西和夫]

3 . 粘膜ワクチンデリバリーシステムへの応用を見据えた M 細胞の免疫生物学的解析

腸管などの粘膜上皮層には抗原取り込み能を有する M 細胞が存在する。この M 細胞の発生・分化機構を解析した結果、パイエル板 M 細胞はその発生・分化が胎生期でプログラムされているのに対し、腸内細菌や炎症誘導剤による後天的腸内環境変動により、吸収上皮細胞が M 細胞様に分化することを見出した。パイエル板 M 細胞・M 細胞様細胞・吸収上皮細胞の 3 群について DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析、ならびに in situ ハイブリダイゼーション・免疫組織染色による mRNA・タンパクレベルでの発現解析の結果、glycoprotein 2 (GP2)、および MARCKS-like protein がパイエル板 M 細胞に特異的に発現することが明らかとなった。特に GP2 はパイエル板 M 細胞の管腔面にも局在することから、ワクチンデリバリーの際の新たな標的分子になりうることを示された。[論文投稿中] [寺原和孝、五十嵐脩・野地智法、後藤義幸・吉田理人・幸 義和・清野 宏 (東大医科研)、長谷耕二・大野博司 (理研)]

VI . 骨髄造血機構に関する研究

1 . 骨髄幹細胞の自己複製に関する研究

Translin 遺伝子欠損 (TSN-KO) マウスの骨髄では、造血幹細胞の複製と分化の振り分けに異常が認められる。このメカニズムの詳細を明らかにするために、変異マウスの骨髄を 5-bromo-2-deoxyuridine (BrdU) 標識し、幹細胞の細胞周期の変化を FACS によって解析した。その結果、変異マウスの骨髄では、造血幹細胞 (Lin-, Sca1+, c-Kit+) と間葉系幹細胞 (Lin-, Sca1+, c-Kit+) の S/G2/M 期における BrdU の取り込みが極めて低いという結果が得られた。細胞周期の S/G2/M 期は、幹細胞の均等、不均等分裂の決定に極めて重要な時期であるので、変異マウスの幹細胞における S/G2/M 期の遅延は、幹細胞の複製と分化の振り分け異常に関連していることを示している。[石田礼子・福田裕子 (非常勤職員) 齋藤祐美・浅野茂隆 (早稲田大学理工学術院)、葛西正孝]

2. 骨髄不全症と炎症性蛋白に関する研究

骨髄不全症を呈する *Translin* 遺伝子欠損 (TSN-KO) マウスの骨髄では、海綿骨の異所的な形成と骨芽細胞数の増加が認められた。しかし、造血幹細胞 (Lin-, Sca1+, c-Kit+) と前駆細胞、さらに間葉系幹細胞が急激に増加するという結果が得られた。また、この現象は骨髄を取り囲む微小環境 (Niche) の影響に起因するものであった。さらに、骨髄と骨画分から RNA を抽出して microarray 解析を行った結果、変異マウスの骨髄画分では骨芽細胞数の形成に係わる遺伝子、骨画分では炎症性蛋白の遺伝子の発現に大きな変動が認められた。以上の結果は、*Translin* 遺伝子が骨髄における炎症反応を感知して、造血幹細胞の複製と分化の振り分けを制御していることを示唆している。[石田礼子・福田裕子 (非常勤職員) 大堀桃子・浅野茂隆 (早稲田大学理工学術院)、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

HAV 抗体体外診断薬の承認前検査に必要な HAV 抗体国内血清パネルの整備を進めている。2006 年 7 月末に滋賀県米原市で発生した急性 HAV 集団発生に際して滋賀県健康推進課の協力を得て収集した IgM 型 HAV 抗体陽性血清について抗体価を評価し血清パネルに組み入れた。HAV 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により、

患者から提供を受け、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「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：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」(研究代表者：山口一成 血液・安全性研究部長)の支援により進めている。[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. 長崎大学熱帯医学研究所 JICA 研修員

長崎大学熱帯医学研究所国際協力機構 (JICA) 研修員として 1 名 (メキシコ合衆国) に「結核や HIV 感染症」を 2007 年 11 月 5 日、講義した。[小林和夫]

研修業務

I. 兵庫県立姫路東高等学校研修

医学、獣医学や生物学領域に進学を考えている高校生に、2007 年 10 月 11 日、講義や施設見学を実施した。[小林和夫]

II. 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、2007 年 12 月 10 日、講義した。[小林和夫]

・高校生を対象としたシンポジウム：鳥インフルエンザ

独立行政法人科学技術振興機構「地域科学技術理解増進活動推進事業研究費」(研究代表者 桐野高明) によるアウトリーチ活動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第 2 回箱根山周辺の身近な医療先端科学「鳥インフルエンザ」を 2007 年 11 月 17 日、主催した。[大島正道]

共同利用機器管理

機器の使用に関する予約と使用記録を管理・保存した。その結果、平成 19 年度細胞自動解析装置の使用は 591 回、1104 時間で、その内訳は感染研 551 回、994 時間、感染研以外の研究機関 40 回、110 時間であった。また、機器使用者が円滑に実験を遂行できるよう、機器の定期的な点検を行い、故障等のトラブルには早急に対処した。機器操作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。[渡辺恵理 (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) Tsunetsugu-Yokota, Y., M. Ishige, M. Murakami. 2007. Attenuated *Salmonella typhimurium* expressing codon-optimized HIV-1 Gag potentiated Gag-specific CD8+ T cell-response in intestinal mucosa. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 23: 278-286.
- 2) Tsunetsugu-Yokota, Y., M. Ato, Y. Takahashi, S. Hashimoto, T. Kaji, M. Kuraoka, K. Yamamoto, Y. Mitsuki, T. Yamamoto, M. Oshima, K. Ohnishi, and T. Takemori. 2007. Formalin-treated UV-inactivated SARS coronavirus vaccine retains its immunogenicity and promotes Th2-type immune responses. *Jpn. J. Infect. Dis.* 60: 106-112.
- 3) Nitahara-Kasahara, Y., M. Kamata, X. Zhang, K. Muneta, Y. Miyamoto, T. Yamamoto, S. Iijima, Y. Yoneda, Y. Tsunetsugu-Yokota, and Y. Aida. 2007. A novel nuclear import of Vpr promoted by importin α is crucial for HIV-1 replication in macrophage. *J. Virol.* 81: 5284-5293.
- 4) Takayanagi, R., T. Ohashi, E. Yamashita, Y. Kurosaki, K. Tanaka, Y. Hakata, Y. Komoda, S. Ikeda, Y. Tsunetsugu-Yokota, Y. Tanaka, and H. Shida. 2007. Enhanced replication of human T-cell leukemia virus type 1 in T cells from transgenic rats expressing human CRM1 that is regulated in a natural manner. *J. Virol.* 81: 5908-5918.
- 5) Yamamoto, T. and Y. Tsunetsugu-Yokota. 2008. Prospects for the therapeutic application of lentivirus-mediated gene therapy to HIV-1 infection. *Curr. Gene Ther.* 8: 1-8.
- 6) Nochi, T., Y. Yuki, A. Matsumura, M. Mejima, K. Terahara, D-Y. Kim, S. Fukuyama, K. Iwatsuki-Horimoto, Y. Kawaoka, T. Kohda, S. Kozaki, O. Igarashi, and H. Kiyono. 2007. A novel M-cell-specific carbohydrate-targeted mucosal vaccine effectively induces antigen-specific immune responses. *J. Exp. Med.* 204: 2789-2796.
- 7) Mishima, T., K. Iwabuchi, S. Fujii, S. Tanaka, H. Ogura, K. Watano-Miyata, N. Ishimori, Y. Andoh, Y. Nakai, C. Iwabuchi, M. Ato, A. Kitabatake, H. Tsutsui, and K. Onoe. 2008. Allograft inflammatory factor-1 augments macrophage phagocytotic activity and accelerates the progression of atherosclerosis in ApoE-/- mice. *Int. J. Mol. Med.* 21: 181-187.
- 8) Fukuda, Y., R. Ishida, K. Aoki, T. Takahashi, K. Mochida, O. Suzuki, J. Matsuda, and M. Kasai. 2008. Contribution of translin to hematopoietic regeneration after sublethal ionizing irradiation. *Biol. Pharm. Bull.* 31: 207-211.
- 9) Ohataka-Maruyama C., A. Miwa, H. Kawano, M. Kasai, and H. Okado. 2007. Spatial and temporal expression of RP58, a novel zinc finger transcriptional repressor, in mouse brain. *J. Comp. Neurol.* 502: 1098-1108.
- 10) Takahashi, Y. 2007. Memory B cells in systemic and mucosal immune response; Implications for successful vaccination. *Biosci. Biotech. Biochem.* 71: 2358-2366.
- 11) Hotokezaka, H., E. Sakai, N. Ohara, Y. Hotokezaka, C. Gonzales, K. Matsuo, Y. Fujimura, N. Yoshida, and K. Nakayama. 2007. TNF-alpha, lipopolysaccharide, and peptidoglycan induce cell fusion independently of RANKL at the latest step of differentiation of RAW264.7 cells into osteoclast-like cells. *J. Cell. Biochem.* 101: 122-134.
- 12) Fukusaki, T., N. Ohara, Y. Hara, A. Yoshimura, and K. Yoshiura. 2007. Evidence for association between a Toll-like receptor 4 gene polymorphism and moderate/severe periodontitis in the Japanese population. *J. Periodont. Res.* 42: 541-545.
- 13) Tang, C., H. Yamada, K. Shibata, N. Maeda, S. Yoshida, W. Wajjwalku, N. Ohara, T. Yamada, T. Kinoshita, and Y. Yoshikai. 2008. Efficacy of recombinant BCG vaccine secreting IL-15/Ag85B fusion protein on protection against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Infect. Dis.* 197: 1263-1274.
- 14) Kondo, Y., M. Yoshimura, N. Ohara, M. Shoji, H. Yukitake, N. Naito, T. Fujiwara, and K. Nakayama. 2007. Involvement of a tetratricopeptide repeat-containing protein in the virulence of *Porphyromonas gingivalis*. *In Interface Oral Health Science 2007* (W. Watanabe and O. Okuno eds.) Tokyo: Springer. 271-272.
- 15) Fujiwara, N., N. Nakata, S. Maeda, T. Naka, M. Doe, I. Yano, and K. Kobayashi. 2007. Structural characterization of a specific glycopeptidolipid

- containing a novel N-acyl-deoxy sugar from *Mycobacterium intracellulare* serotype 7 and genetic analysis of its glycosylation pathway. J. Bacteriol. 189: 1099-1108.
- 16) Katsube, T., S. Matsumoto, M. Takatsuka, M. Okuyama, Y. Ozeki, M. Naito, Y. Nishiuchi, N. Fujiwara, M. Yoshimura, T. Tsuboi, M. Torii, N. Oshitani, T. Arakawa, and K. Kobayashi. 2007. Control of cell wall assembly by a histone-like protein in mycobacteria. J. Bacteriol. 189: 8241-8249.
- 17) Bhatt, A., N. Fujiwara, K. Bhatt, S. S. Gurcha, L. Kremer, B. Chen, J. Chan, S. A. Porcelli, K. Kobayashi, G. S. Besra, and W. R. Jacobs, Jr. 2007. Deletion of *kasB* in *Mycobacterium tuberculosis* causes loss of acid-fastness and subclinical latent tuberculosis in immunocompetent mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 104: 5157-5162.
- 18) Kitada, S., Y. Nishiuchi, T. Hiraga, N. Naka, H. Hashimoto, K. Yoshimura, K. Miki, M. Miki, M. Motone, T. Fujikawa, K. Kobayashi, I. Yano, and R. Maekura. 2007. Serological test and chest computed tomography findings in patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. Eur. Respir. J. 29: 1217-1223.
- 19) 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.
- 20) Wada, T., S. Maeda, A. Hase, and K. Kobayashi. 2007. Evaluation of variable numbers of tandem repeat as molecular epidemiological markers of *Mycobacterium tuberculosis* in Japan. J. Med. Microbiol. 56: 1052-1057.
- 21) Kasama, T., T. Isozaki, T. Odai, M. Matsunawa, K. Wakabayashi, H.T. Takeuchi, S. Matsukura, M. Adachi, M. Tezuka, and K. Kobayashi. 2007. Expression of angiopoietin-1 in osteoblasts and its inhibition by tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma. Transl. Res. 149: 265-273.
- 22) Takahashi, T., Y. Nishizawa, F. Hato, H. Shintaku, N. Maeda, N. Fujiwara, M. Inaba, K. Kobayashi, and S. Kitagawa. 2007. Neutrophil-activating activity and platelet-activating factor synthesis in cytokine-stimulated endothelial cells: reduced activity in growth-arrested cells. Microvasc. Res. 73: 29-34.
- ## 2. 和文発表
- 1) 寺原和孝、横田（恒次）恭子．2007．粘膜ワクチンの研究開発．ワクチンの展望 4．ワクチン感染症のコントロールに向けて．治療学 4：67-70．
- 2) 大西和夫．2008．pre-B 細胞レセプターからのシグナル伝達．臨床免疫 49：121-127．
- 3) 松本壮吉、平山幸雄、小林和夫．2007．結核菌の潜伏感染と内因性再燃の分子機構．新感染症学（上）・新時代の基礎・臨床研究・感染症学総論 IV．慢性化、潜伏化、再発再燃の機序．日本臨床 65（増刊号 2）：124-128．
- 4) 松本壮吉、尾関百合子、小林和夫．2007．結核菌の新規病原因子 MDP1 の感染病態への関わり．感染・炎症・免疫 37：98-101．
- 5) 岡田全司、小林和夫．2007．IV．抗酸菌研究の最前線．結核 82：783-799．
- 6) 松本壮吉、小林和夫．2007．IV．抗酸菌研究の最前線．結核菌病原因子による病変形成と感染防御．結核 82：786-789．
- 7) 岡部真裕子、大原直也、小林和夫．2007．結核．特集．新興・再興感染症の現状と予防．保健の科学 49：691-697．
- ## II. 学会発表
- ### 1. 国際学会
- 1) Hori J, Wang MC, Taniguchi H, Kitahara Y, Takahashi H, Oshima M, Sakaguchi S, Azuma M. 2007. Role of Glucocorticoid-induced TNF receptor ligand in immune privilege of corneal allografts. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) (Fort Lauderdale, FL, USA, 5 月).
- 2) Taniguchi T, Hori J, Wang MC, Kitahara Y, Takahashi H, Oshima M, Yagita H. 2007. B7-H3 is necessary for corneal allograft survival. ARVO (Association for Research in Vision and Ophthalmology) (Fort Lauderdale, FL, USA, 5 月).
- 3) Ato, M. 2008. Host immune responses to *Leishmania donovani* infection: change from acute phase to chronic phase. 16th International Symposium on Molecular Cell Biology on Macrophages (静岡、6 月).

免疫部

- 4) Terahara, K., Igarashi, O., Yoshida, M., Nochi, T., Gotoh, Y., Yuki, Y., Kiyono, H. 2007. Villous M cells show an intermediate gene expression profile between Peyer's patch M cells and enterocytes. 13th International Congress of Mucosal Immunology (東京、7月).
 - 5) Yoshida, M., Terahara, K., Igarashi, O., Nochi, T., Beauchemin, N., Kiyono, H. 2007. Role of carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 (CEACAM1) expressed by intestinal villous M cells. 13th International Congress of Mucosal Immunology (東京、7月).
 - 6) Nochi, T., Yuki, Y., Matsumura, A., Mejima, M., Terahara, K., Kim, D., Fukuyama, S., Igarashi, O., Kiyono, H. 2007. New generation of mucosal vaccine: Novel M cell specific carbohydrate-targeted vaccination is effective for the induction of antigen-specific immune responses. 13th International Congress of Mucosal Immunology (東京、7月).
 - 7) Igarashi, O., Terahara, K., Nochi, T., Kurokawa, S., Yuki, Y., Domino, S.E., Kiyono, H. 2007. The (1,2)fucosyltransferase-1 (FUT1) identifies typical follicle-associated epithelium (FAE) M cells. 13th International Congress of Mucosal Immunology (東京、7月).
 - 8) Yanagibashi, T., A. Hosono, M. Tsuda, S. Hachimura, Y. Takahashi, K. Hirayama, K. Ito, and S. Kaminogawa. 2007. *Bacteroides acidofaciens* induces differentiation of IgM+ cells into IgA-plasma cells from the large intestine. 13th International Congress of Mucosal Immunology (東京、7月).
 - 9) Umeda, S., M. Kuraoka, K. Yamada, Y. Takahashi, N. Tsuji, M. Totsuka, K. Takatsu, S. Kaminogawa, R. Sato, and S. Hachimura. 2007. CD3-IL-2R+ Peyer's patch cells respond to TLR stimuli, secrete IL-5, and induce IgA production. 13th International Congress of Mucosal Immunology (東京、7月).
 - 10) Hori J, Taniguchi H, Wang MC, Oshima M, Azuma M, Sakaguchi S. 2007. GITR-Ligand-induced regulatory T cells as a mechanism of immune privilege of corneal allografts. 9th international congress of IOIS (Paris, French Republic, 9月).
 - 11) Ohara, N., M. Yoshimura, M. Okabe, K. Nakayama, and K. Kobayashi. 2007. Construction and characterization of the thymidylate synthase mutants derived from BCG. China-Japan-US tuberculosis seminar and forty-second tuberculosis and leprosy research conference: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program (Zhengzhou, People's Republic of China, 9月).
 - 12) Tang, C., H. Yamada, K. Shibata, N. Maeda, S. Yoshida, W. Wajjwalku, N. Ohara, T. Yamada, and Y. Yoshikai. 2007. Efficacy of recombinant BCG vaccine secreting IL-15/Ag85B fusion protein on protection against *Mycobacterium tuberculosis*. China-Japan-US tuberculosis seminar and forty-second tuberculosis and leprosy research conference: The United State-Japan Cooperative Medical Science Program (Zhengzhou, People's Republic of China, 9月).
 - 13) Ohara, N. 2007. Recombinant BCG vaccines: current status. 2nd Nagasaki Symposium on tropical and emerging infectious diseases. (長崎、11月).
 - 14) Chanchamroen, S., Susaengrat, W., Ato, M., Lertmemongkolchai, G. 2007. Human neutrophil responses to *Burkholderia pseudomallei* in healthy and diabetic subjects. The 5th World Melioidosis Congress (Khon Kaen, Kingdom of Thailand, 11月).
 - 15) Kobayashi, K. 2007. Tuberculosis: Present and future perspectives. First China-Japan-Korea Forum on Communicable Disease Control and Prevention (Beijing, People's Republic of China, 11月).
- ## 2. 国内学会
- 1) 堀 純子、王 明聡、谷口ヒロ子、北原由紀、高橋 浩、大島正道、坂口志文、東みゆき . 2007 . 前眼部の抗原特異的免疫応答における GITR - GITRL 経路 の役割 .第 111 回日本眼科学会総会 (大阪、4月).
 - 2) 谷口ヒロ子、堀 純子、王 明聡、北原由紀、高橋 浩、大島正道、八木田秀雄 . 2007 . 前眼部の抗原特異的免疫応答における B7-H3 の役割 第 111 回日本眼科学会総会(大阪、4月).
 - 3) 岡田全司、小林和夫 . 2007 . 抗酸菌研究の最前線 (シンポジウム) . 第 82 回日本結核病学会総会 (大阪、6月).
 - 4) 松本壮吉、小林和夫 . 2007 . 結核菌病原因子

免疫部

- による病変形成と感染防御．抗酸菌研究の最前線（シンポジウム）．第 82 回日本結核病学会総会（大阪、6 月）．
- 5) 松本壮吉、藤原永年、吉村満美子、尾関百合子、西内由紀子、和田崇之、小林和夫．2007．結核菌糖脂質の合成制御における mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) の役割．第 82 回日本結核病学会総会（大阪、6 月）．
 - 6) 仁木 誠、吉村満美子、平山幸雄、松本壮吉、和田崇之、小林和夫．2007．抗酸菌の蛋白質発現と薬剤抵抗性における mycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1) の役割．第 82 回日本結核病学会総会（大阪、6 月）．
 - 7) 藤原永年、松本壮吉、前田伸司、矢野郁也、小林和夫．2007．ミコール酸分子種の異なる cord factor の宿主応答．第 82 回日本結核病学会総会（大阪、6 月）．
 - 8) 平山幸雄、吉村満美子、仁木 誠、松本壮吉、尾関百合子、菅原 勇、青木俊明、和田崇之、西内由紀子、小林和夫．2007．ヒアルロン酸の抗酸菌増殖に対する作用．第 82 回日本結核病学会総会（大阪、6 月）．
 - 9) 尾関百合子、松本壮吉、小林和夫．2007．BCG 感染時における Th1/Th2 バランスへの STAT6 の役割．第 82 回日本結核病学会総会（大阪、6 月）．
 - 10) 野地智法、幸 義和、松村亜紀子、目島未央、寺原和孝、五十嵐脩、清野 宏．2007．粘膜ワクチンの新世代、M 細胞標的型粘膜ワクチンは効果的に免疫応答を誘導する．第 44 回日本消化器免疫学会総会（東京、7 月）．
 - 11) 菊池有一郎、大原直也、上田青海、平井 要、柴田幸永、中山浩次、藤村節夫．2007．*Porphyromonas gingivalis* ECF シグマ因子群の遺伝子挿入変異株の作製．第 49 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会（札幌、8 月）．
 - 12) 内藤真理子、大原直也、庄子幹郎、吉村文信、中山浩次．2007．*Porphyromonas gingivalis* ATCC33277 株の全ゲノム塩基配列決定．第 49 回歯科基礎医学会学術大会ならびに総会（札幌、8 月）．
 - 13) Tsunetsugu-Yokota, Y. and T. Yamamoto.2007. Immune control of HIV-1 by restoring HIV-specific CD4+ T-cell function: a vaccine strategy against chronic HIV/SIV infection. The 8th Seminar in Kumamoto, Kumamoto, September (熊本、9 月)．
 - 14) 高橋宜聖、阿戸 学、北原玄太、二宮 愛、小田切孝人、田代真人、小林和夫．2007．H5N1 型プレパデミックプワクチンによる感染防御メカニズムの解析．第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌、10 月）．
 - 15) 山本拓也、光木裕也、水越文徳、小林和夫、井上純一郎、横田（恒次）恭子．2007．HIV 特異的な免疫担当細胞に HIV 抵抗性を賦与しうる RNAi 誘導型エイズワクチンの開発（ワークショップ）．第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌、10 月）．
 - 16) 光木裕也、山本拓也、水越文徳、山岡昇司、山本直樹、横田（恒次）恭子．2007．マクロファージにおける Nef 蛋白質発現に伴う自然免疫機構異常に関する解析．第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌、10 月）．
 - 17) 光木裕也、山本拓也、水越文徳、寺原和孝、稲垣好雄、山岡昇司、山本直樹、横田（恒次）恭子．2007．EGFP と DsRed を発現する X4 型及び R5 型 HIV-1 の作製とその応用．第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌、10 月）．
 - 18) 石井孝司、横田恭子、長谷川秀樹、永田典代、森川 茂、福士秀悦、水谷哲也、鈴木哲朗、田代真人、田口文広．2007．高度弱毒化ワクチニアウイルス株 DIs の組換え SARS ワクチンとしての検討．第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌、10 月）．
 - 19) 田村彰教、清水洋子、下平義隆、大島正道、森山光彦、清水一史．2007．C 型肝炎ウイルス感染に対する宿主細胞応答の解析．第 55 回日本ウイルス学会学術集会（札幌、10 月）．
 - 20) 高橋宜聖、阿戸 学、小林和夫．H5N1 インフルエンザワクチンが惹起する防御抗体は中和に補体因子を必要とする．第 37 回日本免疫学会総会・学術総会（東京、11 月）．
 - 21) Yamamoto, T., A. Tachikawa-Kawana, A. Iwamoto, K. Kobayashi, J. Inoue, A. Brigitte, and Y. Yokota-Tsunetsugu. 2007. Development of a novel IFN-gamma detection system of virus-specific T cell activation by flow cytometry. 第 37 回日本免疫学会総会・学術総会（東京、11 月）．
 - 22) Tomizawa, K., T. Nagao, K. Saiga, M. Oshima, K. Kobayashi, T. Nakayama, and K. Suzuki. 2007. Decrease of MPO-ANCA involving risk epitopes by treatment with 15-deoxyspergualin in spontaneous MPO-ANCA-related vasculitis model

- SCG/Kj mouse. 第 37 回日本免疫学会総会・学術総会 (東京, 11 月).
- 23) Konno, H., T. Yamamoto, K. Yamazaki, J. Qin, J. Ghoda, T. Akiyama, Y. Yokota-Tsunetsugu, and J-I. Inoue. 2007. ウイルス感染時のインターフェロン及び炎症性サイトカイン産生に対する TRAF6 の役割. 第 37 回日本免疫学会総会・学術総会 (東京, 11 月).
- 24) 野地智法、幸 義和、徳原大介、片岡伸浩、寺原和孝、五十嵐脩、清野 宏. 2007. New generation of *Clostridium botulinum* oral vaccine: Novel M cell-targeted vaccination effectively induces protective immunity against the botulinum toxin challenge. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (東京, 11 月).
- 25) 阿戸 学、竹森利忠. 2007. 劇症型 A 群溶連菌は streptolysin O とセリンプロテイナーゼ ScpC 産生増強による好中球障害と遊走阻害を介して宿主防御から回避する. 第 37 回日本免疫学会総会・学術総会 (東京, 11 月).
- 26) 吉村篤利、山口竜亮、金子高士、大原直也. 2007. 日本人における TLR4 遺伝子多型と中等度および重度歯周炎との関連/Association between a *TLR4* gene polymorphism and moderate/severe periodontitis in the Japanese population. 第 37 回日本免疫学会総会・学術集会 (東京, 11 月).
- 27) 大西和夫、藤本浩文. 2007. プレ B 細胞レセプターのホモロジーモデリングおよび分子動力学シミュレーション (II). 第 37 回日本免疫学会総会・学術総会 (東京, 11 月).
- 28) 梅田幸子、明間洋子、倉岡雅征、高橋宜聖、山田 潔、辻 典子、戸塚 護、高津聖志、上野川修一、佐藤隆一郎、八村敏志. 2007. Intestinal CD3-IL-2R+ cells respond to poly I:C stimuli and influenza virus infection. 第 37 回日本免疫学会総会・学術総会 (東京, 11 月).
- 29) 加地友弘、高橋宜聖、竹森利忠. 2007. IgG1 メモリー B 細胞産生における転写因子制御機序の解析. 第 37 回日本免疫学会総会・学術総会 (東京, 11 月).
- 30) 横田 (恒次) 恭子、山本拓也、Brigitte Autran. 2007. HIV 慢性感染期における HIV 特異的 CD4 陽性 T 細胞の機能障害—ワクチン開発に向けての考察. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会 (広島, 11 月).
- 31) 水越文徳、山本拓也、立川 (川名) 愛、岩本愛吉、森川裕子、横田 (恒次) 恭子. 2007. 抗原の糖鎖による樹状細胞の cross-presentation の影響. 第 21 回日本エイズ学会学術集会・総会 (広島, 11 月).
- 32) 野地智法、幸 義和、松村亜紀子、目島未央、寺原和孝、幸田知子、小崎俊司、五十嵐脩、清野 宏. 2007. M 細胞標的型粘膜ワクチンは効果的に抗原特異的免疫応答を誘導する. 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第 4 回公開シンポジウム ポスター発表 (東京, 12 月).
- 33) 五十嵐脩、寺原和孝、野地智法、吉田理人、後藤義幸、小幡高士、武富孝治、黒河志保、高山尚子、幸 義和、廣井隆親、Myong Ho Jang、Mi-Na Kweon、Steven E. Domino、清野 宏. 2007. 分子発現プロファイリングに基づいた抗原取り込み M 細胞の分類. 「免疫難病・感染症等の先進医療技術」第 4 回公開シンポジウム ポスター発表 (東京, 12 月).
- 34) 大西和夫、山口沙由里. 2007. 異常型プリオン蛋白質の免疫系における増殖・伝播に関与する因子. 第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会 (BMB2007) (横浜, 12 月).
- 35) 阿戸 学、池辺忠義、竹森利忠、渡邊治雄. 2008. 劇症型溶血性レンサ球菌は好中球機能障害を介して宿主防御からエスケープする. 第 6 回感染症沖縄フォーラム (沖縄, 2 月).
- 36) 岡部真裕子、大原直也、小林和夫. 2008. 実用化を目指した組み換え BCG ワクチンの開発. 第 6 回感染症沖縄フォーラム (沖縄, 2 月).
- 37) 阿戸 学、池辺忠義、渡邊治雄、小林和夫. 2008. 劇症型溶血性レンサ球菌感染症臨床分離株による好中球機能障害を介する宿主防御修飾機構 (Workshop). 第 81 回日本細菌学会総会 (京都, 3 月).
- 38) 平山幸雄、吉村満美子、尾関百合子、菅原 勇、青木俊明、西内由紀子、小林和夫、松本壮吉. 2008. 結核病巣におけるヒアルロン酸の産生と局在. 第 81 回日本細菌学会総会 (京都, 3 月).
- 39) 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. 2008. *Mycobacterium intracellulare* 血清型 12 の glycopeptidolipid 生合成遺伝子領域の解析. 第 81 回日本細菌学会総会 (京都, 3 月).
- 40) 大原直也、吉村満美子、岡部真裕子、中山浩

- 次、小林和夫．2008．BCG チミジル酸合成酵素遺伝子欠損株の作製．第 81 回日本細菌学会総会（京都、3 月）．
- 41) 尾関百合子、小林和夫、松本壮吉．2008．結核菌感染に抑制性 T 細胞の役割．第 81 回日本細菌学会総会（京都、3 月）．
 - 42) 池辺忠義、阿戸 学、川端寛樹、小林和夫、渡邊治雄．2008．劇症型溶血性レンサ球菌感染症臨床分離株で見られる *csrS* 変異の病原性への影響．第 81 回日本細菌学会総会（京都、3 月）．
 - 43) 松本壮吉、奥山めぐみ、尾関百合子、内藤真理子、西内由紀子、藤原永年、吉村満美子、小林和夫．2008．抗酸菌における増殖と細胞壁合成の同調機構．第 81 回日本細菌学会総会（京都、3 月）．
 - 44) 仁木 誠、吉村満美子、和田崇之、小林和夫、松本壮吉．2008．抗酸菌の遺伝子発現および薬剤感受性における MDP1 の役割．第 81 回日本細菌学会総会（京都、3 月）．
 - 45) 近藤好夫、吉村満美子、佐藤啓子、大原直也、庄子幹郎、雪竹英治、内藤真理子、藤原 卓、中山浩次．2008．*Porphyromonas gingivalis* の TPR ドメイン蛋白質 PG1385 の解析．第 81 回日本細菌学会総会（京都、3 月）．
 - 46) 岡部真裕子、Bertha González-Pedrajo、Jonathan McMurry、Hedda Ferris、南野 徹、難波啓一、May Kihara．2008．べん毛輸送装置を構成するタンパク質の生化学的解析 (Biochemical analysis of flagellar export apparatus components)．第 14 回べん毛研究交流会 科学技術振興機構 ICORP 超分子ナノマシンプロジェクト終了報告会合同会議（京都、3 月）．