

## 22. ハンセン病研究センター ( ) 生体防御部

### 部長 石井 則久

#### 概要

ハンセン病はらい菌による慢性感染症で、皮膚と末梢神経が主に侵される疾患である。世界の年間の新規患者数はピークを超え、減少に向かっている。2005年の世界の新規患者数は約30万人であった。患者数減少に関わらず、ハンセン病の病態解明は未だ研究途上である。

ハンセン病の研究推進には実験動物の開発は重要であり、モデル動物として高血圧ヌードラットを開発し、感染初期の病態解明を行い、肥満細胞の重要性が判明し、さらに、らい菌感染と免疫応答の解析を行っている。

ハンセン病の治療は化学療法が主流である。WHOの多剤併用療法(multidrug therapy: MDT)が全世界的に普及している。近年では耐性菌の出現に焦点があてられてきている。その対策のひとつとして、新規抗菌剤の検討を行った。ニューキノロンにおいて *in vitro* 及び *in vivo* で強力な抗らい菌活性をもつ薬剤が認められた。また小児においても安全に使用可能なニューキノロンも入手可能になってきた。耐性菌の早期・簡便な検査法も重要である。特に開発途上国で検査可能な方法は長らく待ち望まれていた。今回、薬剤耐性を惹起する遺伝子変異を検査する簡易検出法を開発し、実際に途上国で使用し、良好な結果を得、今後の有効な治療戦略が可能になった。

現在の日本のハンセン病で解決すべき問題の一つは後遺症である。この後遺症は末梢神経のシュワン細胞へのらい菌の浸潤によることが判明している。この炎症を生体側因子から検索を試み、プロテオーム解析を行い、候補蛋白質と神経障害の解明を行っている。

らい菌は、免疫担当細胞として重要であるマクロファージを宿主とする細胞内寄生菌である。従って、宿主のマクロファージ機能によって、らい菌の感染や排除が左右されると考えられるが、逆に、らい菌の感染そのものによって、宿主の免疫能も修飾を受けると考えられる。近年、宿主生体防御能において Toll 様受容体に代表される自然免疫系の重要性が認識されるようになっており、その全容の解明に向けた研究を行っている。また、らい菌は、機能を失ったと考えられる偽遺伝子の数が非常に

多いという特異な細菌であるが、それらを含むらい菌遺伝子の発現動態の網羅的解析も進めている。

厚生行政の一環として日本のハンセン病の患者動向を明らかにすることも重要である。ハンセン病の行政、医療などの向上、偏見の解消に向けての基礎資料作成によって日本のハンセン病、しいては WHO が主導している世界のハンセン病の制圧に貢献できる。日本における新規患者は減少し、2005年には日本人の新患は0になった。但し、慢性感染症で、感染成立から発症までには長期間を必要とするので、今後も5年から10年の長期展望に立ってサーベイをしていく必要がある。また今後は患者・元患者の治療及び後遺症を一般医療で偏見無く実施できる体制を構築する努力が必要であり、医師の啓発のためハンセン病アトラスを作成した。

日本が国際的にハンセン病対策に協力することも重要なことで、今までは患者の早期発見と早期治療が主眼であったが、今後はそれらと共に、後遺症対策、後遺症予防、さらに偏見・差別の解消が重要で、これらの問題についてミャンマーをフィールドとして対策の研究を行っている。

今年度も引き続き、ブルーリ潰瘍の研究を行った。らい菌類似の *M. ulcerans* による皮膚感染症で、WHOも撲滅に意欲を燃やしている。ブルーリ潰瘍の研究はハンセン病の病態解明にも大いに役立つものと期待されている。薬剤感受性の検討とともに、病態解明のため、実験感染マウスにおける末梢神経と菌の病理学的検討を行い、密接な関連があることが判明しつつある。

一般検査室で同定不可能な抗酸菌について、同定の検査・研究も実施しており、本邦で非常に稀な菌も検出され、日本における病原性抗酸菌の分類が書き換えられることが予想される。

以上、生体防御部は主に生体側の立場からハンセン病制圧のための基礎的及び臨床的研究を日夜遂行している。

## 業績

### 調査・研究

#### I. らい菌の動態に関する研究

##### 1. らい菌感染部位の初期病理像と防御細胞(2報)

らい菌は潜伏期間が他抗酸菌と比較して非常に長い。かつ、毒力が弱く発症までに数年かかる。SHR/NCrj-*rmu* と *-rmu/+* ラットを用いて感染初期の防御反応について検討したところ、感染後1時間で既にらい菌を貪食排除する進展像が観察された。本報では、感染10分から30分後の直ちにらい菌排除に働く防御細胞について検討したところ、らい菌感染局所からは、らい菌が脱顆粒を起こした肥満細胞に取り囲まれた中に無反応状態で横たわり、周辺血管からは、盛んに浸潤してくる好中球と、続いて紡錘型細胞のらい菌感染部位への浸潤像が観察された。この結果から、らい菌に対する極めて初期の防御エフェクターは肥満細胞の脱顆粒に始まり、好中球とスピンドルな貪食細胞による排除機構が働くことがわかった。

[與儀ヤス子、藤村響男(北里大学)]

#### II. 抗ハンセン病の薬剤に関する研究

##### 1. Moxifloxacin と garenoxacin の抗らい菌活性

Moxifloxacin(MFLX)は、7位にピロロピリジン基を導入して抗菌活性を強め、8位にメトキシ基を導入して光毒性を軽減した新規ニューキノロンで、Buddemeyer(*in vitro*)法でSPFXを凌ぐ強い抗らい菌活性を認め、また既存ニューキノロンと異なる構造式を持ちニューキノロンの中で最も低毒性で小児にも適用可能な garenoxacin (GRNX)にLVFXと同等の抗らい菌活性を認めた。ヌードマウス足蹠法でMFLXは、10 mg/kgの経口投与(週5日毎日)でヌードマウス足蹠内のらい菌の増殖を完全抑制し、これまでニューキノロン中最も強いSPFXと同等の強い抗らい菌活性を認めた。GRNXは60mg/kgで完全抑制した。

[儀同政一]

##### 2. 簡易薬剤耐性菌検出法の開発

ダブソン、リファンピン、キノロンについて薬剤耐性を惹起する遺伝子変異が明らかにされ、その変異の検出により、これらの薬剤に対する耐性の有無の判定が従来行われてきたマウス足蹠法に変わって利用され始めている。その変異の検出はPCR産物のシーケンスにより行われている。この方法はコスト、手技の複雑さから、高い新患発生率を示す開発途上国においては実施が困難である。Dot blot法を基本とした変異の簡易検出法の開発を図った。開発された技術はフィリピン、ミャンマーへ技

術移転され、両国において得られた結果を当センターにおいてシーケエンシングにより確認した結果、いずれの移転先のデータも95%以上の一致を示し、現地における感受性検査が可能となった。

[松岡正典]

#### III. ハンセン病の神経障害に関する研究

##### 1. ハンセン病による末梢神経炎の発症および制御機構の解析

ハンセン病性末梢神経炎発症機構解明の一環として、神経障害に係わる生体側因子の探索を、プロテオーム解析にて行った。シュワン細胞より調製したタンパク質を電荷の違い、細胞内局在の違いによりプレ分画した後、2D-PAGEで展開、PVDF膜に転写した後、抗らい菌抗体と反応するspotについて質量分析で解析した結果、heat shock 蛋白、神経栄養因子、peroxiredoxin等が候補として挙がって来た。これらのタンパク質をMS/MS解析等で詳細に同定し、神経障害との関与を考察することを進めている。

[遠藤真澄]

#### IV. ハンセン病の免疫応答に関する研究

##### 1. らい菌遺伝子非翻訳領域発現に関する研究

らい菌ゲノム全域をカバーするマイクロアレイを作製し、らい菌に高レベルで発現する遺伝子領域の同定を試みたところ、mRNAとして高発現する領域に偽遺伝子が高頻度に含まれることが明らかとなった。全生物種中でもらい菌の持つ偽遺伝子の数と割合は突出しており、らい菌が偽遺伝子や非翻訳領域由来RNAに関する研究の格好のモデル生物となりうる可能性が示された。

[鈴木幸一、石井則久]

##### 2. 感染による自然免疫活性化に関する研究

Toll様受容体は病原体構成成分を認識するが、この細胞内シグナル伝達を阻害する因子としてTRAF4を同定した。感染の初期に自然免疫系が活性化しインターフェロンや炎症性サイトカインを誘導するが、これがいつまでも持続することは生体にとってかえって不都合である。TRAF4は活性化した自然免疫能を元に戻す働きがあると考えられた。

[鈴木幸一、武下文彦(横浜市大)]

##### 3. Toll様受容体非依存性自然免疫活性化に関する研究

病原体構成成分だけでなく、自己由来の二本鎖構造を持つDNA(dsDNA)も強いアジュバント作用を有する。今

回 dsDNA によって I 型インターフェロンやサイトカインが誘導されることを明らかにし、その機序が、病原体由来の核酸成分を認識する Toll 様受容体や RIG-I などの受容体に依存しない、未知の認識機構による事を証明した。また、dsDNA のうち、右巻きの B-DNA に強い作用があり、左巻き Z-DNA は弱いことを示した。

[鈴木幸一、武下文彦(横浜市大)、石井 健(大阪大)]

## V. ハンセン病の疫学に関する研究

### 1. ハンセン病発症状況の把握に関する研究

日本におけるハンセン病の新患数の把握と、統計学的解析を行った。新患について学会発表や論文等から検索を行い解析した。ハンセン病の新患は、最近 10 年間(1995-2004 年)の平均では年間約 14.8 名で、日本人は 5.6 名で、その 71.4% は 60 歳以上であり、沖縄県出身者は 57.1% を占めていた。一方在日外国人は 9.2 名で、ブラジル人は 51.1% を占め、男性の若者が多かった。なお、平成 17 年(2005 年)については、日本人 0 名、在日外国人 6 名(ブラジル人 4 名、フィリピン人 2 名)であった。平均年齢は 33.3 歳であった。

[石井則久]

### 2. 医師へのハンセン病啓発のためのアトラス作成

ハンセン病の新規患者の減少に伴い、ハンセン病を正確に診療できる医師が極端に減少した。そのため、医師に対するハンセン病の診断、さらに鑑別診断、検査、治療などをビジュアルで解説する「ハンセン病アトラス」を出版し、啓発に努めた。

[石井則久、小野友道(熊本大学)、尾崎元昭(長島愛生園)]

### 3. 開発途上国におけるハンセン病対策の適正技術の開発に関する文献的研究

ミャンマー連邦および他の途上国におけるハンセン病対策の将来的戦略および適性技術の未来像を文献的に検討した。WHO のハンセン病制圧プログラムや笹川記念保健協力財団などの指導・協力の下、ハンセン病発生率の劇的低下を成功させると共に、ハンセン病医療プログラムの一般医療政策への統合が順調に進行していた。また国民へのハンセン病の啓発と共に、後遺症対策が今後の課題として残っていた。今後は偏見・差別について各国ごとの考察を加える必要があった。

[石井則久、森 修一(福島医大)]

## VI. 抗酸菌感染症に関する研究

### 1. *Mycobacterium ulcerans* 感染症に関する研究

抗酸菌感染症のひとつであるブルーリ潰瘍に有効な化学療法は、いまだ確立されていない。我々は、ブルーリ潰瘍に有効な治療薬・ワクチン等の開発を目的として、*M. ulcerans* のマウス実験感染モデル系を確立した。これまでに同モデル系を用いて rifalazil の有効性を明らかにした。また同モデル系において、病理組織学的に末梢神経傷害像を見出し、現在電子顕微鏡やマイクロダイセクション法あるいは von Frey 法により形態学および生理学的な詳細を解析中である。

[中永和枝、石井則久、後藤正道(鹿児島大)、齋藤 肇(広島県環境保健協会)]

### 2. 病原性抗酸菌の分離・同定に関する研究

培養や同定が困難な病原性抗酸菌について、1. 培養条件の検討、2. 菌の生化学的性状、3. 各種遺伝子の配列解析、による分離・同定を試みた。これまでに、日本では例数の少ない *M. lentiflavum*, *M. intermedium*, *M. haemophilum*, *M. celatum*, *M. shimoidei*, *M. malmoense* および *M. triplex* さらに日本で第一例目の *M. genavense* 並びに *M. mageritense* の分離・同定に成功した。現在これら菌株を用いて、薬剤感受性試験や、動物接種実験を行い、治療法の改善を検討中である。

[中永和枝、石井則久、岩本朋忠(神戸市環境保健研究所)、齋藤 肇(広島県環境保健協会)]

## レファレンス業務

### 1. らい菌・ハンセン病のレファレンス

生体防御部は、ハンセン病研究センターとして実施している行政検査(病理検査、血清検査、PCR 検査、薬剤耐性検査)を担当している。内容については「ハンセン病研究センター」の項に記載されている。

### 2. 非結核性抗酸菌のレファレンス

一般検査機関で同定不能な抗酸菌についての分離・同定を依頼に基づき実施している。内容は培養、生化学的性状、遺伝子配列解析などの検討に基づくものである。

## サーベイランス業務

### 1. ハンセン病患者のサーベイ

日本国内におけるハンセン病の新規患者について報告を行っている。また、毎年の WHO への患者数報告も行っている。

## 国際協力関係業務

### 1. ミャンマーの研究者との国際協力

ハンセン病の早期発見・早期治療の効率的な運用、薬剤感受性の早期検査法の開発、障害予防の研究、偏見・差別の解消の研究などを幅広く行っている。

## 研修業務

### 1. JICA 研修

JICA 研修生を4月から12月まで研修行っている。詳細は「ハンセン病研究センター」の項に記載されている。

### 2. 横浜市立大学医学部学生研修

横浜市立大学医学部1年生福祉見学研修(横浜市立大学医学教育講座よりの依頼)の6名の学生を受入れた。5日間に亘ってハンセン病の基礎・臨床、実習を行った。

## その他

### 1. らい菌供給

らい菌は現在まで培養が不可能なため、研究が滞っている。この解消のためヌードマウスの足蹠にらい菌を接種し、増殖させ、大量のらい菌を海外・国内の研究者に供給している。詳細は「ハンセン病研究センター」の項に記載されている。

## 発表業績一覧

### . 誌上発表

#### 1. 欧文発表

- 1) Matsuoka M, Zhang L, Fafutis M, Legua P, Wiens C: Polymorphism in the *rpoT* gene in *Mycobacterium leprae* isolates obtained from Latin American countries and its possible correlation with the spread of leprosy. *FEMS microbiol. Lett.* 243: 311-315, 2005.
- 2) Zhang L, Budiawan T, Matsuoka M: Diversity of potential short tandem repeats in *Mycobacterium leprae* and application for molecular typing. *J. Clin. Microbiol.* 43: 5221-5229, 2005.
- 3) Kimura H, Kimura M, Tzou S-C, Chen Y-C, Suzuki K, Rose NR, Caturegli P: Expression of class II major histocompatibility complex molecules on thyrocytes does not cause spontaneous thyroiditis but mildly increases its severity after immunization. *Endocrinology* 146:1154-1162, 2005.
- 4) Kimura H, Tzou SC, Rocchi R, Kimura M, Suzuki K, Parlow AF, Rose NR, Caturegli P: Interleukin-12 driven primary hypothyroidism: the contrasting roles of two Th1

cytokines (IL-12 and IFN $\gamma$ ). *Endocrinology* 146:3642-3651, 2005.

5) Takeshita F, Ishii KJ, Kobiyama K, Kojima Y, Coban C, Sasaki S, Ishii N, Klinman DM, Okuda K, Akira S, Suzuki K: TRAF4 acts as a silencer in TLR-mediated signaling through the association with TRAF6 and TRIF. *Eur. J. Immunol.* 35:2477-2485, 2005.

6) Makino M, Maeda Y, Ishii N: Immunostimulatory activity of major membrane protein-II from *Mycobacterium leprae*. *Cell. Immunol.* 233:53-60, 2005.

#### 2. 和文発表

- 1) 石井則久: 抗酸菌感染症. *日本皮膚科学会雑誌* 115: 995-999, 2005.
- 2) 石井則久: らい菌. *日本臨床 (増刊 7)* 63: 156-158, 2005.
- 3) 石井則久: 知っておきたいハンセン病の知識. *皮膚と美容* 37: 129-134, 2005.
- 4) 石井則久, 森 修一: ミャンマーにおけるハンセン病対策-多剤併用療法以前と以後-. *日本ハンセン病学会雑誌* 74: 177-180, 2005.
- 5) 石井則久: Hansen 病. *日本医師会雑誌* 134(suppl 2): 319-320, 2005.
- 6) 石井則久: 在日外国人ハンセン病患者について. *Visual Dermatol* 4: 1208-1210, 2005.
- 7) 石井則久: イベルメクチンが疥癬に対して特定療養費の適用に. *Visual Dermatol* 4: 1216-1217, 2005.
- 8) 石井則久: 疥癬治療とイベルメクチン. *日経メディカル* 454:123-125, 2005.
- 9) 石井則久: ヒゼンダニの生態. *日本医事新報* 4246: 97-98, 2005.
- 10) 石井則久: イベルメクチンによる疥癬治療. *日本医事新報* 4253: 94-95, 2005.
- 11) 石井則久: 疥癬の標準的治療. *日本医事新報* 4259: 97-98, 2005.
- 12) 石井則久, 朝比奈昭彦, 飯島正文, 石川 治, 大滝倫子, 加藤安彦, 上出良一, 神崎 保, 木花 光, 小茂田昌代, 竹崎伸一郎, 田村暢子, 南光弘子, 牧上久仁子, 松田知子, 林 正幸, 和田康夫: 疥癬診療ガイドライン. *日本皮膚科学会雑誌* 115: 1125-1129, 2005.
- 13) 中居賢司, 大西誉光, 渡辺晋一, 石井則久: 在日外国人にみられたハンセン病の1例. *皮膚科の臨床* 47: 123-127, 2005.
- 14) 和田秀文, 石井則久: ハンセン病. *Visual Dermatology* 4: 158-159, 2005.

- 15) 小串葉月、田上俊英、木下美佳、大石 空、野上玲子、石井則久、小野友道：境界反応を呈したハンセン病の 1 例. 西日本皮膚科 67: 367-372, 2005.
- 16) 藤沢智美、山中新也、清島真理子、石井則久、森 修一、大橋一孝、錫谷達夫：50 年以上を経て発症したと考えられる BCG による皮膚結核. 日本皮膚科学会雑誌 115: 2326-2329, 2005.
- 17) 田村暢子、石井則久：高齢者の疥癬に対するイベルメクチンの治療効果について. 日本皮膚科学会雑誌 115: 2405-2407, 2005.
- 18) 石井則久：非結核性抗酸菌症. 皮膚疾患最新の治療 2005-2006 ( 瀧川雅浩、渡辺晋一編集 ), p151, 南江堂 ( 東京 ), 2005.
- 19) 石井則久：ハンセン病. p1-20, 日本皮膚科学会研修委員会 ( 東京 ), 2005.
- 20) 石井則久：皮膚結核, 非結核性抗酸菌症. 今日の治療指針 2005 ( 山口 徹、北原光夫総編集 ), p843-844, 医学書院 ( 東京 ), 2005.
- 21) 石井則久：ハンセン病. 日本皮膚科白書 改訂版 ( 日本皮膚科学会編集 ), 296-299, 金原出版 ( 東京 ), 2005.
- 22) 石井則久：疥癬治療とイベルメクチン. 診療アップデート ( 日経メディカル編集 ), p93-95, 日経 BP ( 東京 ), 2005.
- 23) 石井則久、田村暢子、小茂田昌代：疥癬とその対策. 薬剤師のための感染制御マニュアル ( 社団法人日本病院薬剤師会編集 ), p91-96, 薬事日報社 ( 東京 ), 2005.
- 24) 上出良一、石井則久：疥癬. 日本皮膚科白書 改訂版 ( 日本皮膚科学会編集 ), 290-295, 金原出版 ( 東京 ), 2005.
- 25) 牧野正彦、鈴木幸一、福富康夫、山下康子、前田百美、宮元友司、向井 徹、中田 登、甲斐雅規、山崎利雄、儀同政一、松岡正典：ハンセン病基礎医学研究のトピックス. 日本ハンセン病学会雑誌 74: 3 - 21, 2005
- 26) 儀同政一：新規フルオロキノロン WQ-3345 及び WQ-3402 の抗らい菌活性. 日本ハンセン病学会雑誌 74:43-48, 2005.
- 27) 吉田明雄、谷口晋一、福井裕子、岡村僚久、清水秀樹、大倉毅、重政千秋、久留一郎、鈴木幸一、谷山松雄：ペンドレット症候群の病態の解明とペンドリンの生理学的役割. ホルモンと臨床 53: 67-74, 2005.
- 28) 木村博昭、木村美穂、Patrizio Caturegli、鈴木幸一：自己免疫動物モデルによる甲状腺免疫学の進歩. ホルモンと臨床 53: 37-41, 2005.
- 29) 鈴木幸一、吉田明雄：Na/I シンポーター遺伝子と PDS 遺伝子. 日本臨床 63 ( 増刊 10 )、臨床分子内分分泌学 3—甲状腺・副甲状腺・骨内分泌代謝系—、20-23, 2005.

## . 学 会 発 表

1. 国際学会
  - 1) Goto M, Nakanaga K, Aung T, Ishii N, Yonezawa S, Saito H: Nerve damage in mice inoculated with *Mycobacterium ulcerans*. Annual Meeting of the WHO Global Buruli Ulcer Initiative, Geneva, Switzerland, March, 2005.
  - 2) Matsuoka M, Zhang L, Suzuki Y: Mutations conferring drug resistance in *Mycobacterium leprae* and developing simple method for detection. 5<sup>th</sup> International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance. Seoul, Korea, April, 2005.
  - 3) Saito H, Iwamoto T, Nakanaga K, Takahashi H: Phenotypic and genotypic identification of unusual mycobacteria recovered from 11 patients with pulmonary disease in Japan. 105<sup>th</sup> General Meeting of American Society for Microbiology, Atlanta, GA, June, 2005.
  - 4) Saito H, Nakanaga K, Iwamoto T, Ishii N, Goto M, Takahashi H: Virulence for mice of unusual nontuberculous mycobacteria isolated from patients with pulmonary disease in Japan. 26<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, Istanbul, Turkey, June, 2005.
  - 5) Matsuoka M, Zhang L, Budiawan T: Genotyping of *Mycobacterium leprae* by variable number tandem repeats and its application for molecular epidemiology. 41<sup>st</sup> Anniversary Meeting of US-Japan Cooperative Medical Science Program. Seattle, WA, July, 2005.
  - 6) Muaki T, Miyamoto Y, Matsuoka M, Makino M: Rapid detection of *Mycobacterium leprae* by a loop-mediated isothermal amplification method. 41<sup>st</sup> Anniversary Meeting of US-Japan Cooperative Medical Science Program. Seattle, WA, July, 2005.
  - 7) Phetsuksiri B, Wattanapokayakit S, Ruedeeaeaksin J, Sriungunam S, Reinthong D, Cho S-N, Matsuoka M, Brerran P: Genotypic detection of rifampin resistance by mini PCR-Single strand conformational polymorphism. 41<sup>st</sup> Anniversary Meeting of US-Japan Cooperative Medical Science Program. Seattle, WA, July, 2005.
  - 8) Goto M, Nakanaga K, En J, Aung T, Hamada T, Kitajima S, Ishii N, Yonezawa S, Saito H: Nerve damage in a mouse model of *Mycobacterium ulcerans* infection - Detection of *M. ulcerans*-specific DNA from micro-dissected nerve tissue. 41<sup>st</sup> Anniversary Meeting of US-Japan Cooperative Medical Science Program. Seattle, WA, July, 2005.
  - 9) Yogi Y, Muchtar SV, Bang PD, Fujimura T, Sato N,

Yanagida Y, Ilyas FS, Djunaedi AS, Arif M, Abdullah R, Aniruddin MD: The backgrounds for occurrence of leprosy in South Sulawesi, Indonesia: Physiological, biochemical and serological analysis of the families with leprosy patients of child. The 11<sup>th</sup> National Congress of Indonesian Society of Dermatology. Jakarta, Indonesia, July, 2005.

10) Endoh M.: Studies of the peripheral nerve regeneration in leprosy patients. 7<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, October, 2005.

11) Suzuki K, Takeshita F, Nakata N, Ishii N, Makino M: Toll-like receptor 2 and CORO1A counteract for the survival of intracellular mycobacteria. The 18<sup>th</sup> Naito Conference. Hayama, Kanagawa, October, 2005.

12) Takeshita F, Sasaki S, Okuda K, Suzuki K: NADPH oxidase negatively regulates TLR signaling through the association with TRAF4. The 18<sup>th</sup> Naito Conference. Hayama, Kanagawa, October, 2005.

## 2. 国内学会

1) 伊藤香子、石垣 光、赤坂季代美、岸本恵美、堀田健人、利根川 守、守屋修二、江藤隆史、田嶋 徹、石井則久：多菌型ハンセン病の1例。第68回日本皮膚科学会東京支部学術大会総会、東京、2005年2月。

2) 川崎晶子、倉持 朗、土田哲也、石井則久：顕著な肉芽腫性変化を伴ったCD8<sup>+</sup>T cell lymphoma。第68回日本皮膚科学会東京支部学術大会総会、東京、2005年2月。

3) 齋藤 肇、岩本朋忠、中永和枝：未だ記載をみない、あるいは珍しい肺感染症原因抗酸菌。第55回日本結核病学会中国四国支部学会、米子、2005年2月。

4) 齋藤 肇、中永和枝、岩本朋忠：未だ記載をみない、あるいは珍しい肺感染症原因抗酸菌のマウスに対する病原性。第55回日本結核病学会中国四国支部学会、米子、2005年2月。

5) 與儀ヤス子：らい菌感染部の初期病理像と防御細胞。第78回日本細菌学会総会、東京、2005年4月。

6) 齋藤 肇、中永和枝、岩本朋忠、石井則久：我が国で肺疾患の原因菌として分離された珍しい非結核性抗酸菌のマウスに対する病原性。第79回日本感染症学会総会、名古屋、2005年4月。

7) 森 修一、清島真理子、石井則久、大橋一孝、錫谷達夫：BCGによる皮膚結核症例の報告。第79回日本感染症学会総会、名古屋、2005年4月。

8) 齋藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、小川賢二、座安 清、重藤えり子、安斉栄子：未だ記載をみない、あるいは珍しい肺非結核性抗酸菌感染症の原因菌。第79回日本感

染症学会総会、名古屋、2005年4月。

9) 石井則久：ハンセン病。第104回日本皮膚科学会総会研修講習会、横浜、2005年4月。

10) 藤沢智美、山中新也、清島真理子、石井則久、森 修一、大橋一孝、錫谷達夫：50年以上を経て発症したと考えられるBCGによる皮膚結核。第104回日本皮膚科学会総会、横浜、2005年4月。

11) 宮田奈穂、田中京子、樹神元博、杉浦 丹、堀口大輔、石井則久：多菌型(MB)ハンセン病の1例。第104回日本皮膚科学会総会、横浜、2005年4月。

12) 並里まさ子、柏原嘉子、松岡正典、小川秀興、チョウチョウ、キンニュエウ：流行地における新たなハンセン病対策とNGOの支援。第104回日本皮膚病学会総会、横浜、2005年4月。

13) 石井則久、熊野公子、杉田泰之、並里まさ子、野上玲子、細川 篤、牧野正直：2004年のハンセン病新規患者発生状況。第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

14) 中永和枝、佐々木 津、石井則久：ハンセン病を疑われた *Mycobacterium haemophilum* 感染症例：PCR法の検証。第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

15) 佐藤則子、佐藤かすみ、青崎 登、石井則久、尾崎元昭、畑野研太郎、長尾榮治：ハンセン病の臨床とその鑑別診断。第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

16) 松岡正典、張 良芬、鈴木定彦：薬剤耐性らい菌の遺伝子変異およびその簡易検出法の開発。第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

17) Zhang L, Budiawan T, Matsuoka M: Short tandem repeats: variation and application for molecular typing of *Mycobacterium leprae*. 第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

18) 儀同政一、松岡正典：OFLX耐性らい菌に対する各種フルオロキノロン抗らい菌活性。第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

19) 山崎利雄、松岡正典、儀同政一：生物発光法によるらい菌の薬剤感受性試験法。第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

20) 甲斐雅規、Ha NPN、松岡正典、牧野正彦：リアルタイムPCRを利用した薬剤耐性変異検出の試み。第78回日本ハンセン病学会総会、青森、2005年5月。

21) 中永和枝、石井則久、齋藤 肇、後藤正道：我が国で肺疾患の原因菌として分離された珍しい非結核性抗酸菌のマウスにおける病原性。第80回日本結核病学会総

## 生体防御部

会、さいたま、2005年5月。

22) 斎藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、小川賢二、座安 清、重藤えり子、前倉亮治、安斉栄子：肺疾患患者より分離された珍しい抗酸菌種。第80回日本結核病学会総会、さいたま、2005年5月。

23) 石井則久：ハンセン病の現況-在日外国人患者について-。第21回日本臨床皮膚科医会総会、高崎、2005年6月。

24) 岩本朋忠、中永和枝、石井則久、斎藤 肇：*M. shinshuense* (“*M. ulcerans* subsp. *shinshuense*”)に関する研究(1)。第33回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、東京、2005年6月。

25) 田村暢子、石井則久：疥癬に対するイベルメクチンの治療効果について。日本皮膚科学会第800回東京地方会、東京、2005年7月。

26) 牧上久仁子、石井則久、大滝倫子、安村誠司：療養病床・精神科病院での疥癬発生に関する全国調査。第64回日本公衆衛生学会総会、札幌、2005年9月。

27) 斎藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、石井則久：*Mycobacterium shinshuense* の分類学的研究。第75回日本感染症学会西日本地方総会、長崎、2005年11月。

28) 斎藤 肇、岩本朋忠、中永和枝：*Mycobacterium mageritense* 感染症の一例。第75回日本感染症学会西日本地方会総会、長崎市、2005年11月。

29) 高瀬敬子、武下文彦、戸塚 幸、奥田研爾、佐々木 津、鈴木幸一：改変型 muscle creatinine kinase 遺伝子プロモーターによる筋肉特異的標的遺伝子発現制御。第28回日本分子生物学会年会、福岡、2005年12月。

30) 戸塚 幸、武下文彦、田中敏之、高瀬敬子、奥田研爾、佐々木津、鈴木幸一：Toll-like receptor アダプター分子を利用した遺伝子アジュバントの開発。第28回日本分子生物学会年会、福岡、2005年12月。

31) Takeshita F, Sasaki S, Okuda K, Suzuki K: NADPH oxidase negatively regulates TLR signaling through the association with TRAF4. 第28回日本分子生物学会年会、福岡、2005年12月。

32) 山本美希、藤村響男、狩野真帆、與儀ヤス子、増澤幹男、勝岡憲生: AIDA法を用いたらい菌 *mce1A* 領域の組み換え発現と上皮系細胞への侵入能の検討。第35回日本免疫学会総会、横浜、2005年12月。

33) Ishii KJ, Coban C, Kato K, Takeshita F, Suzuki K, Hemmi H, Sto S, Yamamoto M, Uematsu S, Kawai T, Takeuchi O, Akira S: TLR-independent innate immune activation by DNA: Implications for its role in immune system. 第35回日本免疫学会総会、横浜、2005年12月。

34) Takeshita F, Sasaki S, Okuda K, Suzuki K: TRAF4 acts as a silencer in TLR-mediated signaling through the association with TRAF6 and TRIF. 第35回日本免疫学会総会、横浜、2005年12月。

35) 斎藤 肇、岩本朋忠、能登谷京、秋山也寸史、松本英伸、服部淳夫、岸不盡彌、中永和枝、石井則久：わが国における *Mycobacterium genavense* 並びに *Mycobacterium mageritense* 感染症の第一例。第34回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、東京、2005年12月。