

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順調に減少し、2006年の世界の新規患者数は約26万人であった。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。しかし近年OFLXに対する耐性菌も出現し、強力なニューキノロンも必要になってきた。モキシフロキサシン(MFLX)はニューキノロンの中ではSPFXと同等の優れた抗らい菌活性を示した。

耐性菌の早期・簡便な検査も重要である。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、ミャンマー、インドネシア、フィリピンの3ヶ国で検討したところ、新患252例では2%のRFP耐性、3%のDDS耐性が検出された。再燃例では8%のRFP耐性、15%のDDS耐性例が検出され、再燃例では高い耐性菌の割合が示された。2例の2剤耐性菌も検出された。キノロンに対する耐性菌は検出されなかった。

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、heat shock 蛋白、神経栄養因子、その他のサイトカインなどが後根神経節細胞の変性を引き起こし、知覚麻痺の進行に関与する可能性が示唆された。

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、2006年には日本人は1名、在日外国人は6名であった。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、皮膚科医への講義・実習も行った。

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、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、病態解明が進んだ。また、培地上の菌の色調と毒素の産生能との相関も判明

した。

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(3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。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)]

. 抗ハンセン病薬に関する研究

1. garenoxacin の抗らい菌活性

キノロン骨格の6位にフッ素基がなく、既存ニューキノロンと異なった構造式を持ち毒性を軽減したgarenoxacin(GRNX)の抗らい菌活性を検討した。a) Buddemeyer法:GRNXの抗らい菌活性は、RFP>STFX>MFLX>SPFX>GFLX>LVFX,GRNX>OFLXの順で、LVFXと同程度であった。b)ヌードマウス足蹠法:GRNXは、60mg/kg(週5日毎日経口投与)でヌードマウス足蹠内のらい菌の増殖を完全抑制し、LVFXと同等の抗らい菌活性を認めた。GRNXは小児から高齢者までのハンセン病患者に使用できる唯一のニューキノロン系薬として期待される。 [儀同政一]

2. OFLX 耐性らい菌に対する moxifloxacin の抗らい菌活性

キノロン骨格の7位にピロロピリジン基、8位にメトキシ基を導入することで光毒性などの副作用を軽減した

moxifloxacin(MFLX)のOFLX-耐性らい菌(Zensho-4株)に対する抗らい菌活性を検討した。a) Buddemeyer法:MFLXの抗らい菌活性は、WQ-3402>STFX>MFLX>SPFX>GFLX>LVFX>OFLXの順で、SPFXより強かった。b)ヌードマウス足蹠法:MFLXは、40mg/kg(週5日毎日経口投与)でヌードマウス足蹠内のOFLX耐性らい菌の増殖を完全抑制した。MFLXはOFLXとの間に部分交差耐性を示したが、OFLX耐性らい菌に対して最も強い*in vivo*-抗らい菌活性を示すSPFXと同等の優れた抗らい菌活性を認めた。 [儀同政一、松岡正典]

3. 薬剤耐性遺伝子変異の検索による東南アジア諸国における薬剤耐性菌の伝播状況の検討

主要ハンセン病治療薬であるDDS, Rifampin (RIF)およびQuinolone (QLN)に対する耐性獲得は*folP*, *rhoB*, *gyrA*によりコードされる蛋白質中の特定アミノ酸(Drug Resistant Determining Region DMDR)の変異によって惹起されることが明らかにされたことから、これら薬剤に対する耐性菌の割合をミャンマー、インドネシア、フィリピンより得た新患例252、再燃例53のらい菌について検討した。新患例では2%のRIF耐性、3%のDDS耐性が検出された。再燃例では8%のRIF耐性、15%のDDS耐性例が検出され、再燃例では高い耐性菌の割合が示された。2例の2剤耐性菌も検出された。QNLに対する耐性菌は検出されなかった。流行地における薬剤耐性菌の伝播に関する包括的な調査はほとんど行われていない。ハンセン病の主たる対策が化学療法によっていることに鑑み、より多くの症例を対象とし、継続的かつ正確なモニタリングが望まれる。

[松岡正典]

. 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進めている。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、らい菌感染シュワン細胞に特異的に発現する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、その他のサイトカインなどを見いだした。これらの因子が後根神経節細胞の変性を引き起こし、知覚麻痺の進行に関与する可能性が考えられる。

[遠藤真澄]

・ハンセン病の免疫応答に関する研究

1. らい菌ゲノム由来 RNA 発現の網羅的解析

らい菌ゲノム全域をカバーするタイリングアレイを製作し、らい菌に発現する遺伝子領域の同定を試みた。RNA として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. らい菌の細胞内寄生機構に関する研究

TLR2 と COR01A という菌の生存にとって相反する作用を持つマクロファージに発現する因子間の相互作用に関して検討を行った。培養マクロファージにらい菌を感染させるか、TLR2 のリガンドである PGN で刺激すると COR01A の発現量が経時的に減少した。COR01A の存在は TLR2 に由来するシグナルを特異的に抑制したことから、両者は拮抗的に働いていることが判明した。したがって、これらの因子間の相互作用が、らい菌感染後の菌の生存と排除の決定に重要であると考えられた。

[鈴木幸一、武下文彦(横浜市大)、石井則久]

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) 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 に強い作用があることなどを明らかにした。

[鈴木幸一、武下文彦(横浜市大)、石井 健(大阪大)]

・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 5 年間(2001-2005 年)の平均では年間約 11 名で、日本人は 3.4 名で、その 52.9% は 60 歳以上であり、沖縄県出身者は 52.9% を占めていた。一方在日外国人は 7.6 名で、ブラジル人は 57.9% を占め、男性の若者が多かった。なお、平成 18 年(2006 年)については、日本人 1 名、在日外国人 6 名(ブラジル人 2 名、インドネシア人 2 名、ネパール人 1 名、スリランカ人 1 名)であった。平均年齢は

36.0 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講習会開催

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、さらに皮膚科医 57 名に対して講習及び皮膚スミア検査の実習を行った。

[石井則久]

3. 開発途上国で有効なハンセン病の診断、治療、障害予防に関する研究

ミャンマー連邦および他の途上国におけるハンセン病の早期診断、確実な治療、障害予防について、現地の研究者と研究した。その中で、ハンセン病医療プログラムを一般医療政策へ統合し、国民へのハンセン病の啓発が今後の課題であった。偏見・差別については各国ごとの歴史的背景を考慮して考察を加える必要があった。

[石井則久、森 修一(福島医大)]

・抗酸菌感染症に関する研究

1. *Mycobacterium ulcerans* 感染症に関する研究

ブルーリ潰瘍の治療薬等を開発するため、*M. ulcerans* のマウス実験感染モデル系を確立し、rifalazil の有効性を明らかにした。また同モデル系の病変について形態・生理学的解析を行い、*M. ulcerans* と毒素 mycolactone による末梢神経傷害がブルーリ潰瘍に特徴的な無痛の症状の原因である可能性を示した。*M. ulcerans* に近縁の *M. ulcerans* subsp. *shinshuense* 株より白色の変異株を分離し、mycolactone 産生遺伝子の欠失で、病原性も失われることを明らかにした。

[中永和枝、石井則久、岩本朋忠(神戸市環境保健研究所)、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*, *M. genavense*, *M. mageritense* および *M. heckeshornense* の分離・同定に成功した。さらに、これまでに報告されたことのない新種抗酸菌を見出し、現在例数を集めてそ

これらの病原性と性状等について検討中である。

[中永和枝、石井則久、岩本朋忠(神戸市環境保健研究所)、
後藤正道(鹿児島大)、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

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

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 研修生に対し4月から12月まで研修を行っている。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学講座よりの依頼)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

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) Seishima M, Fujisawa T, Yamanaka S, Ishii N, Mori S, Ohashi K, Suzutani T: BCG granuloma appearing more than 50 years after vaccination. Arch Dermatol 142: 249-250, 2006.

2) Goto M, Nakanaga K, Aung T, Hamada T, Yamada N, Nomoto M, Kitajima S, Ishii N, Yonezawa S, Saito H: Nerve damage in *Mycobacterium ulcerans*-infected mice. Probable cause of painlessness in Buruli ulcer. Am J Pathol 168: 805-811, 2006.

3) Saha S, Takeshita F, Sasaki S, Matsuda T, Tanaka T, Tozuka M, Takase K, Matsumoto T, Okuda K, Ishii N, Yamaguchi K, Klinman DM, Xin K-Q, Okuda K: Multivalent DNA vaccine protects mice against pulmonary infection caused by *Pseudomonas aeruginosa*. Vaccine 24: 6240-6249, 2006.

4) Sasaki S, Smith JM, Takase K, Okuda K, Ishii N, Takeshita F: Activator protein 1-mediated transcriptional regulation strategy sustains long-term expression of a xenogeneic gene product in vivo: an implication for gene therapy targeting congenital protein deficiencies. Int J Mol Med 18: 289-297, 2006.

5) Suzuki K, Nakata N, Bang PD, Ishii N, Makino M: High-level expression of pseudogenes in *Mycobacterium leprae*. FEMS Microbiol Lett 259: 208-214, 2006.

6) Matsuoka M, Lopez R, Budiawan T, Kyaw K, Chae G-T: Genotypic analysis of *Mycobacterium leprae* isolates from Japan and other Asian countries reveals global transmission pattern of leprosy. FEMS microbiology Letter 261: 150-154, 2006

7) Lopez-Roa RI, Fafutis-Morris M, Matsuoka M: Dapsone resistant *Mycobacterium leprae* detected by DNA sequence analysis from a relapsed Mexican leprosy patient. Revista Latinoamericana de Microbiología 48:256-259, 2006

8) Ishii KJ, Coban C, Kato K, Takahashi K, Torii Y, Takeshita F, Ludwig H, Sutter G, Suzuki K, Hemmi H, Sto S, Yamamoto M, Uematsu S, Kawai T, Takeuchi O, Akira S: A TLR-independent antiviral response induced by double-stranded B-DNA. Nat Immunol 7:40-48, 2006.

9) Suzuki K, Kohn LD: Differential regulation of apical and basal iodide transporters in the thyroid by thyroglobulin. J

Endocrinol 189:247-255, 2006.

10) Takeshita F, Tanaka T, Matsuda T, Tozuka M, Takase K, Saha S, Matsui K, Ishii KJ, Coban C, Akira S, Ishii N, Suzuki K, Klinman DM, Okuda K, Sasaki S: Toll-like receptor adaptor molecules enhance DNA-raised adaptive immune responses against influenza and tumors through activation of innate immunity. *J Virol* 80:6218-6224, 2006.

11) Suzuki K, Takeshita F, Nakata N, Ishii N, Makino M: Localization of CORO1A in the macrophages containing *Mycobacterium leprae*. *Acta Histochem Cytochem* 39:107-112, 2006.

2. 和文発表

1) 石井則久：ハンセン病．今日の治療指針 2006（山口徹、北原光夫、福井次矢総編集），p868-869, 医学書院（東京），2006.

2) 石井則久、小茂田昌代、朝比奈明彦：疥癬に対するイベルメクチン皮膚疾患の最新医療（斎田俊明、飯塚一編集主幹），p46-49, 先端医療技術研究所（東京），2006.

3) 石井則久：ハンセン病．皮膚科学（片山一朗、土田哲也、橋本 隆、古江増隆、渡辺晋一編），p708-713, 文光堂（東京），2006.

4) 石井則久：イベルメクチンの使用法．What's new in 皮膚科学 2006-2007（宮地良樹編），p94-95, メディカルレビュー社（東京），2006.

5) 小野友道、尾崎元昭、石井則久責任編集：ハンセン病アトラス p1-70, 金原出版（東京），2006.

6) 森 修一、石井則久：ハンセン病と医学Ⅰ．隔離政策の提唱とその背景-．日本ハンセン病学会雑誌 75: 3-22, 2006.

7) 鈴木幸一、森 修一、石井則久：世界のハンセン病の将来戦略．日本ハンセン病学会雑誌 75: 23-39, 2006.

8) 石井則久、森 修一、鈴木幸一：世界のハンセン病の現況．日本ハンセン病学会雑誌 75: 41-49, 2006.

9) 石井則久：疥癬診療ガイドライン皮膚疾患最新の治療 2007-2008（瀧川雅浩、渡辺晋一編），p6-9, 南江堂（東京），2006.

10) 福沢正男、石井則久：Hansen 病-紅斑を伴う症例-．皮膚病診療 28: 163-166, 2006.

11) 石井則久、朝比奈昭彦：イベルメクチンによる疥癬の治療ガイドライン．臨床皮膚科 60(suppl): 108-112, 2006.

12) 石井則久：ハンセン病と皮膚科医．皮膚科の臨床 48: 727-728, 2006.

13) 石井則久：ハンセン病の現状．*MB Derma* 114: 39-45,

2006.

14) 佐藤かすみ、佐藤則子、小関正倫、石井則久：ハンセン病回復者の爪変形について．*横浜医学* 57: 95-100, 2006.

15) 後藤正道、野上玲子、畑野研太郎、岡野美子、石井則久、儀同政一、石田 裕、尾崎元昭：ハンセン病治療指針（第2版）．*日本ハンセン病学会雑誌* 75: 191-226, 2006.

16) 石井則久、永岡 譲、森 修一、鈴木幸一：ハンセン病制圧後のハンセン病対策戦略．*日本ハンセン病学会雑誌* 75: 239-248, 2006.

17) 石井則久、中永和枝、松岡正典、鈴木幸一：らい菌の遺伝子診断の現状．*日本ハンセン病学会雑誌* 75: 261-264, 2006.

18) 石井則久、小坂真紀：梅毒検査．*皮膚科の臨床* 48(suppl 46): 1367-1370, 2006.

19) 鈴木幸一、石井則久：抗酸菌検査．*皮膚科の臨床* 48(suppl 46): 1371-1375, 2006.

20) 石井則久、鈴木幸一、朝比奈昭彦：新たな結核検査：クオンティフェロン[®] TB-2G．*皮膚科の臨床* 48(suppl 46): 1377-1380, 2006.

21) 石井則久：真菌検査．*皮膚科の臨床* 48(suppl 46): 1381-1384, 2006.

22) 石井則久：ハンセン病-患者を診たときの対応-．*日本皮膚科学会雑誌* 116: 1970-1972, 2006.

23) 石井則久：イベルメクチンによる疥癬治療の現況．*日本皮膚科学会雑誌* 116: 2178-2181, 2006.

24) 山崎利雄、儀同政一、松岡正典：生物発光による抗らい菌活性測定法の開発．*日本ハンセン病学会雑誌* 75: 227-237, 2006

25) 鈴木定彦、松岡正典：DNA マイクロアレイを用いた *Mycobacterium leprae* の迅速薬剤感受性試験法．*日本ハンセン病学会雑誌* 75: 271-277, 2006

26) 鈴木幸一、深田修司、吉田明雄：Pendred 症候群．*日本臨床、別冊、内分泌症候群* No.1, 371-373, 2006.

学会発表

1. 国際学会

1) Goto M, En J, Nakanaga K, Ishii N, Saito H, Small P: Nerve damage induced by *Mycobacterium ulcerans* - Role of mycolactone. Annual Meeting of the WHO Global Buruli Ulcer Initiative, Geneva, Switzerland, March, 2006.

2) Matsui K, Tsutsumi H, Hayashi M, Emoto N, Suzuki K, Shimonaka M: Comparison of the mitogenic effect of thyroglobulin extracted from thyroids of various species on FRTL-5 rat thyroid cells. 20th IUBMB International Congress

of Biochemistry and Molecular Biology. Kyoto. June, 2006.

3) Matsuoka M, Suzuki Y, Gelber R, Tan E, Kyaw K, Khin S A, Budiawan T: A simple method for detection drug resistant *Mycobacterium leprae* and its application in developing countries. 42th anniversary meeting of US-Japan cooperative medical science program. Kagoshima, July, 2006

4) Mukai T, Macdonard M, Ranjit C, Sapkota BR, Miyamoto Y, Matsuoka M, Makino M: Development of rapid and simple diagnostic tool for leprosy. 42th anniversary meeting of US-Japan cooperative medical science program. Kagoshima, July, 2006

5) Fujimura T, Sato M, Yogi Y, Matsuoka M, Masuzawa M, Katsuka K: Epithelial cell entry activity of *Mycobacterium leprae* depends on specific sequence within mceA. 42th anniversary meeting of US-Japan cooperative medical science program. Kagoshima, July, 2006

6) En J, Nakanaga K, Ishii N, Yonezawa S, Saito H, Small P, Hamada H, Goto M: Nerve damage induced by *Mycobacterium ulcerans* - Role of mycolactone. 42th anniversary meeting of US-Japan cooperative medical science program. Kagoshima, July, 2006

7) Endoh M: Identification of new antigenic candidates in autoimmune neuropathies by serological proteome analysis. 7th Asia Pasific Symposium on Neurochemistry, Singapore, July 2006.

8) Yamazaki K, Suzuki K, Yamada E, Yamada T, Takeshita F, Seya T, Obara T, Takano K, Sato K: Suppression of iodide uptake and thyroid hormone synthesis with stimulation of type I interferon system by double-stranded RNA (dsRNA) in cultured human thyroid follicles. 77th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Phenix, Arizona. October, 2006.

9) Matsuoka M: The Prevalence of drug resistance in Japan and some Asian countries. Symposium on rifampicin resistance. New Dehli, November, 2006.

2. 国内学会

1) 石井則久:疥癬. ICD制度協議会 第35回 ICD講習会、金沢、2006年3月.

2) 中田 登、甲斐雅規、鈴木幸一、牧野正彦：*Mycobacterium smegmatis* を用いたらい菌遺伝子変異と薬剤感受性に関する解析. 第79回日本細菌学会総会、金沢、2006年3月.

3) 岩本朋忠、中永和枝、石井則久、齋藤 肇：

Mycobacterium shinshuense に関する分子遺伝学的研究. 第81回日本結核病学会総会、仙台、2006年4月.

4) 中永和枝、齋藤 肇、石井則久、岩本朋忠、後藤正道：*Mycobacterium ulcerans* の着色並びに非着色株のマイコラクトン産生能とマウスに対する病原性. 第81回日本結核病学会総会、仙台、2006年4月.

5) 齋藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、秋山也寸史、松本英伸、後藤正道：わが国における *Mycobacterium genavense* および *Mycobacterium mageritense* によるヒト感染症第一例. 第81回日本結核病学会総会、仙台、2006年4月.

6) 岩本朋忠、中永和枝、石井則久、齋藤 肇：*Mycobacterium shinshuense* の分子遺伝学的解析. 第80回日本感染症学会総会、東京、2006年4月.

7) 齋藤 肇、岩本朋忠、中永和枝、秋山也寸史、松本英伸、児玉朱実：わが国における初の *Mycobacterium genavense* 並びに *Mycobacterium mageritense* によるヒト感染症例. 第80回日本感染症学会総会、東京、2006年4月.

8) 中永和枝、齋藤 肇、石井則久、岩本朋忠：*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense* の着色並びに非着色株のマイコラクトン産生能とマウスに対する病原性. 第80回日本感染症学会総会、東京、2006年4月.

9) 齋藤 肇、中永和枝、岩本朋忠：塗抹陽性・小川培養陰性非結核性抗酸菌による皮膚感染症並びにリンパ腺炎 - 主として分離菌の細菌学. 第38回非定型抗酸菌症研究協議会、仙台、2006年4月.

10) 石井則久：らい菌の遺伝子診断法の現状. シンポジウム：ハンセン病の診断と予防：最近の進歩. 第79回日本ハンセン病学会総会、高松、2006年5月.

11) 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：2005年のハンセン病新規患者発生状況. 第79回日本ハンセン病学会総会、高松、2006年5月.

12) 松岡正典、Rico Ivette Lopez Roa、Gue-Tae Chae、Kyaw Kyaw：らい菌の SNP 型別と地理的分布および疫学への応用. 第79回日本ハンセン病学会総会、高松、2006年5月.

13) 藤村響男、山本英希、狩野真帆、佐藤直哉、増澤真美子、与儀ヤス子、松岡正典、増澤幹男、勝岡憲生：AIDA法を用いたらい菌 mce1A 領域の組換え発現と active sequence の同定. 第79回日本ハンセン病学会総会、高松、2006年5月.

- 14) 圓 純一郎、後藤正道、松岡正典、北島信一、浜田博文：らい性神経炎の動物モデルにおける末梢神経病変の定量的解析。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 15) 甲斐雅規、Nguyen Phuc Nhu Ha、松岡正典、牧野正彦：リアルタイム PCR 法を利用した耐性変異の多剤同時検出。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 16) 和泉眞蔵、Teky Budiawan、松岡正典：新しい Nested PCR 法を用いたらい菌感染の分子疫学。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 17) 鈴木定彦、松岡正典：*M. leprae* の迅速薬剤感受性試験法。第 79 回日本ハンセン病学会総会、シンポジウム、ハンセン病の診断と予防。高松、2006 年 5 月。
- 18) 儀同政一：Moxifloxacin と garenoxacin の抗らい菌活性。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 19) 斎藤 肇、中永和枝、岩本朋忠、石井則久：“*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*”に関する研究 その 1. 培養学的・生化学的性状。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 20) 中永和枝、斎藤 肇、石井則久、岩本朋忠、後藤正道、Pamela LC Small：“*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*”に関する研究 その 2. 病原因子とマウスに対する病原性。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 21) 岩本朋忠、中永和枝、斎藤 肇、石井則久、Pamela LC Small：“*Mycobacterium ulcerans* subsp. *shinshuense*”に関する研究 その 3. 分子遺伝学。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 22) 後藤正道、中永和枝、Thida Aung、北島信一、石井則久、斎藤 肇：*Mycobacterium ulcerans* 接種マウスにおける末梢神経障害。第 79 回日本ハンセン病学会総会、高松、2006 年 5 月。
- 23) 鈴木幸一、武下文彦、石井 健、石井則久：甲状腺細胞における自然免疫と獲得免疫の活性化と自己免疫発症との因果関係。第 79 回日本内分泌学会学術総会、神戸、2006 年 5 月。
- 24) 石井則久：ハンセン病-患者を診たときの対応-。教育講演：ハンセン病。第 105 回日本皮膚科学会総会、京都、2006 年 6 月。
- 25) 石井則久：イベルメクチンによる感染治療の現況。教育講演：新しい皮膚科検査法・治療法。第 105 回日本皮膚科学会総会、京都、2006 年 6 月。
- 26) 西脇冬子、松本いづみ、松島佐都子、下中美香、岡田如弘、松本禎之、鷹栖晃昌、齋藤 肇、石井則久、戸田憲一：皮膚日和見感染症を発症し、脳脊髄炎で死亡、剖検を施行した突発性 CD4 陽性 T 細胞減少症。第 105 回日本皮膚科学会総会、京都、2006 年 6 月。
- 27) 吉澤奈穂、大内健嗣、杉浦 丹、石井則久：らい性結節性紅斑を呈した LL 型ハンセン病 1 例。第 105 回日本皮膚科学会総会、京都、2006 年 6 月。
- 28) 斎藤 肇、中永和枝、石井則久、鈴木幸一、谷川和也、岡部 勉、今田英明、児玉朱実、後藤正道：*M. shinshuense* による皮膚潰瘍の一例：病巣部よりの原因菌の遺伝子検出による同定。第 35 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、東京、2006 年 6 月。
- 29) 斎藤 肇、岩本朋忠、秋山也寸史、加藤宗弘、中村敦、佐藤滋樹、中永和枝、岸不盡彌、松本英伸：未だ記載を見ないと思われる一抗酸菌によるヒトの肺疾患の 2 例。第 35 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、東京、2006 年 6 月。
- 30) 鈴木幸一、中田 登、石井則久：らい菌ゲノム非翻訳領域由来 RNA 発現と病原性との関連。特定領域研究「ゲノム」4 領域合同班会議、大阪、2006 年 9 月。
- 31) 鈴木幸一：らい菌ゲノム非翻訳領域由来 RNA 発現と病原性との関連。特定領域研究「ゲノム」領域横断微生物班会議、松島、2006 年 10 月。
- 32) 吉田明雄、谷口晋一、大倉 毅、福井裕子、上條桂一、重政千秋、鈴木幸一：新しい甲状腺自己抗体：抗ペンドリン抗体。第 49 回日本甲状腺学会、高松、2006 年 11 月。
- 33) 山崎和子、鈴木幸一、山田恵美子、武下文彦、瀬谷司、三橋知明、佐藤幹二、高野加寿恵、小原孝男：2 本鎖 RNA はヒト甲状腺濾胞培養系において甲状腺機能を抑制し、I 型インターフェロンを誘導する。第 49 回日本甲状腺学会、高松、2006 年 11 月。
- 34) 鈴木幸一：ゲノム DNA が持つ新たな機能。第 2 回サイエンス・クロスロード、東京、2006 年 11 月。
- 35) 斎藤 肇、岩本朋忠、秋山也寸史、加藤宗弘、中村敦、佐藤滋樹、田口 修、未安禎子、中永和枝：肺疾患患者より分離された新抗酸菌種。第 76 回日本感染症学会西日本地方会総会、岡山、2006 年 11 月。
- 36) 斎藤 肇、沼岡嘉子、松浦求樹、岩本朋忠、中永和枝：肺炎性肉芽腫病巣より分離された *Mycobacterium heckeshornense* わが国における第一例。第 76 回日本感染症学会西日本地方会総会、岡山、2006 年 11 月。
- 37) 中永和枝、斎藤 肇、石井則久、児玉朱実：病巣部の菌の遺伝子検査により診断しえた *M. shinshuense* 皮膚

潰瘍の1例. 第76回日本感染症学会西日本地方会総会、岡山、2006年11月.

38) 斎藤 肇、中永和枝、岩本朋忠、児玉朱実、石井則久: *Mycobacterium shinshuense* と *Mycobacterium ulcerans* の異同性. 第76回日本感染症学会西日本地方会総会、岡山、2006年11月.

39) 川島 晃、谷川和也、三島眞代、Huhehasi Wu、武下文彦、石井 健、石井則久、鈴木幸一: 二本鎖DNAの自己免疫標的細胞への影響. 日本分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、2006年12月.

40) 谷川和也、川島 晃、三島眞代、Huhehasi Wu、武下文彦、石井則久、鈴木幸一: 非免疫細胞における自然免疫活性化. 日本分子生物学会 2006 フォーラム、名古屋、2006年12月.

41) 岩本朋忠、斎藤 肇、森田幸雄、中永和枝、長野 誠: *Mycobacterium avium*-*Mycobacterium intracellulare*-clusterX “MAIX” 株の分子遺伝学的系統解析と血清型・生化学的性状との関連性. 第36回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、東京、2006年12月.

42) 中永和枝、斎藤 肇、岩本朋忠、岡部 勉、今田英明、児玉朱実、鈴木幸一、谷川和也、石井則久、長野 誠、後藤正道: *Mycobacterium shinshuense* による皮膚潰瘍の一例: 病巣部よりの原因菌の遺伝子検出による同定(続報). 第36回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、東京、2006年12月.

43) 斎藤 肇、中永和枝、岩本朋忠、沼岡嘉子、松浦求樹、松村博夫: 肺炎症性肉芽腫病巣より分離された *Mycobacterium xenopi* 近縁菌 *Mycobacterium heckeshornense* の細菌学. 第36回結核・非定型抗酸菌症治療研究会、東京、2006年12月.