

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 24 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390106

研究課題名(和文) 結核の潜在化機構の解析と、潜在化を利用した新しい結核制圧戦略の提案

研究課題名(英文) The motion of novel strategy against tuberculosis based on the analysis of latent tuberculosis

研究代表者

松本 壮吉 (Matsumoto, Sohkiichi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：30244073

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：結核は、2014年にも150万人が死亡したように現在も最大級の細菌感染症である。結核菌のすみかには人であり、無症候感染者の5-10%において、潜伏感染菌の再増殖が生じ、結核が発症する。したがって活動性結核に加え、無症候感染に対処することが結核の制圧につながる。本研究では、疾患の潜在化の機構解明を目指すとともに、結核の潜在化の維持や誘導による、新しい感染制御法を提案することを目的として実施した。成果として、動物において潜伏感染と再燃のモデルを作成した。また、結核菌の増殖抑制分子の人為的な誘導発現系を作成して菌の増殖を停止させ、増殖制御による治療法開発の可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：One third world human population is latently infected with, a major human pathogen, *Mycobacterium tuberculosis*. The eradication of persisting *M. tuberculosis* has been thought to be the most successful action against tuberculosis, because *M. tuberculosis* generally has no environmental or animal reservoirs. Although *M. tuberculosis* is a well adapted intracellular pathogen, we believe that maintaining latent state can prevent the disease. In order to realize it, knowing molecular mechanisms of latency and disease development is important. In this research we established the mouse latency and reactivation model utilizing *M. tuberculosis* 18b, of which growth is dependent on the presence of streptomycin. And we showed that artificial gene expression causes growth arrest of *Mycobacterium*. This may provide reasonable accommodation to prevent the disease progression by downshifting the *M. tuberculosis* growth in vivo.

研究分野：細菌学

キーワード：結核 MDP1 潜在性結核 再燃 潜伏感染 アセトアミド 動物 抗酸菌

## 1. 研究開始当初の背景

結核(症)は、年間150万人の死を招来する最大級の細菌感染症である。病原体である結核菌(*Mycobacterium tuberculosis complex*)は、飛沫核感染によって、肺を侵入門戸としてヒトに感染する。感染者の5%は速やかに発症するが、殆どの感染者(95%)で無症候感染が成立する。現在、人類の1/3(約20億人)が無症候感染者と推測されており、その5-10%が、潜伏菌の再増殖、すなわち内因性再燃により結核を発症する。従って、無症候感染は、将来に結核を発症する可能性があることから「潜在性結核」と定義されている。

潜伏感染の成立後、人は宿主応答のみでは終生、菌を生体から駆逐できない。このような結核菌自身の宿主防御系に対する極めて高い抵抗性が、菌の寄生戦略や病原性の要である。しかしながら一方、結核菌は、発症なしに子孫を残すことができないと考えられる。菌は空気感染でのみ伝播し、自然環境下では生存できず、感染宿主の死は、感染結核菌の死滅をもたらすからだ。このような事実と思考を基に本研究者は、90%の感染者で実際に生じている潜在化をより高率に引き起こすことで根本的な結核対策が可能と考え、その可能性を探っている。

本研究者はまた、遅発育性抗酸菌が大量に発現している蛋白質で、休眠現象に関わるMycobacterial DNA-binding protein 1 (MDP1)を同定した。MDP1はDNA結合性蛋白質であり、抗酸菌ゲノムに広範囲に結合して遺伝子発現を制御することで、菌の生存そのものや薬剤抵抗性の付与に関わっている。MDP1の発現増強によって菌の増殖を抑制し、結核の発症を抑止できる可能性が考えられる。

## 2. 研究の目的

結核の無症候潜伏感染の継続による、結核の制圧戦略の構築を最終の目的とする。そのために、人潜在性結核の実態を明かにすることを一つの目的とする。また、結核菌の休眠現象に関わり、増殖抑制活性を有するMDP1を足がかりとして、結核の潜在化を誘導するメカニズムの解明、および研究成果に基づいた新しい結核の制圧戦略の提案を第二の目的とした。

## 3. 研究の方法

### 結核菌蛋白質の調整。

ESAT6、CFP10、HBHA、MDP1、Acr等の結核菌遺伝子を導入したプラスミドで形質転換した、各種組み換え大腸菌から、それぞれの蛋白質をニッケルカラムを用いて精製した。SDS-PAGEで精製度を確認し、精製度の低いものに関してはさらにゲル濾過クロマトグラフィーを行いピュアリティを向上させた。T細胞刺激用の蛋白質に関し

ては、内毒素除去カラムを用いて内毒素を除去し、その混入が0.25 EU/ml以下であることをリムルス試験にて確認した。

結核菌蛋白質に対するT細胞応答の検出。大阪市立大学大学院医学研究科、新潟大学大学院医歯学総合研究科、国立病院機構刀根山病院、国立感染症研究所で人検体を用いた研究計画書の倫理申請を行い、検者に対してインフォームドコンセントを得て検体を取得し研究を行った。T細胞応答の解析は、12名の被検者から採血し末梢血中単核球を分離、各種結核菌蛋白質と5 µg/mLの濃度になるように加え15時間反応させた。CD4、CD8、IFN-gamma、IL-2、IL-17、TNF-alpha抗体で染色し、FACSにて各種サイトカイン産生細胞率を検討した。

### 試験管内休眠菌の解析。

低酸素下で抗酸菌を休眠させるWayneモデルを用いて結核菌を休眠させた。休眠菌であることはイソニアジド抵抗性で判定した。糖脂質の解析を行うために、遠心集菌後ピーズを用いて菌を機械的に破碎しchloroform・methanolで脂質画分を抽出後、アセトンへの可溶性で分離を行った。粗抽出した糖脂質を、様々な溶媒も用いて一次元および二次元の薄層クロマトグラフィー(TLC)を行い、増殖菌と休眠菌での差異を検討した。

### 結核菌MDP1の誘導発現系の構築。

大腸菌-抗酸菌シャトルベクターpSO246(Km<sup>R</sup>)のマルチクロニングサイトにプロモーター領域を持たないMDP1遺伝子を挿入した。さらに、MDP1遺伝子の上流にacetamidase遺伝子のプロモーター/オペレーター領域とリプレッサー遺伝子を含む配列(2.9 kb)を挿入した。構築したpSO246::ACE-*mdp1*[Rv2986c]-*His6*をエレクトロポレーションにより、*mc*<sup>2</sup>155Δ*mdp1*に導入し、形成されたHyg<sup>R</sup>Km<sup>R</sup>コロニーのうち12株を選抜した。つぎに対数(OD<sub>600</sub> = 0.5)まで培養したΔ*mdp1*::ACE-*mdp1*の培養に、発現誘導物質アセトアミドを終濃度0.2%で添加し、さらに48時間培養した。遠心分離により菌体を回収し、菌体を破碎した後、破碎液をSDS-PAGE及びwestern blottingに供した。また、菌の増殖やMDP1の誘導に伴う、遺伝子発現の変化を、Real Time PCRと二次元電気泳動にて解析した。

### 動物での潜伏感染と再燃モデル。

ストレプトマイシン依存的に増殖する、結核菌株18bをマウスに感染させた。中途よりストレプトマイシンの投与を中止し、菌の増殖を抑制した。また、一定期間後、ストレプトマイシンの再投与を行い、菌の再増殖を誘導した。同時に、ESAT6やCFP10など増殖期に産生される分子と、AcrやMDP1などの休眠期に産生される分子の発現を、免疫組織学的に解析した。また、休眠時と再燃時のT細胞応答を、サイトカイ

ンアレイで観察し、ストレプトマイシン依存的結核菌株感染が、休眠と再燃のモデルとなるかを検討した。

#### 4. 研究成果

(1) 結核菌感染者における各種結核菌抗原に対する T 細胞応答。

検体由来末梢血単核球を抗 CD3、CD4、CD8 抗体で染色後、各種サイトカイン抗体で染色した。CD4 陽性細胞の反応で、各種結核菌抗原(PPD、ESAT6、CFP10、Acr、HBHA、MDP1)に対する IFN-gamma 産生は、健常者に比べ結核菌感染者(結核患者、治療終了者、潜在性結核)で有意に高かったが、潜在性結核、結核患者、治療終了者間での差異は認められなかった。一方、HBHA 刺激による IL-2 産生 CD4 陽性 T 細胞は、結核患者と治療終了者で高く、潜在性結核群では検出できないことから、HBHA 反応性 CD4 陽性 T 細胞は、活動性結核を示唆する可能性が示された。

複数のサイトカインを産生するポリファンクショナル T 細胞が、感染防御により積極的に関わることが示されている。IFN-gamma と IL-2 同時産生 CD4 陽性細胞を検出したところ、Acr を除く各種結核菌抗原で結核菌非感染健常者に比べ潜在性結核を含む結核菌感染者で有意に高いことがわかった。しかしながら健常者の中には、結核菌各種抗原に対する反応者も存在した(PPD(3/8名)、ESAT6-CFP10(1/8名)、HBHA(2/8名)、MDP1(1/8名))。

Th-17 細胞も肉芽腫形成や結核防御に関わることが報告されている。PPD、HBHA および MDP1 反応性 CD4 陽性 IL-17 産生細胞(Th-17 細胞)は、結核菌感染者で有意に高く、HBHA と MDP1 反応性 Th-17 細胞は、その中でも、治療中の結核患者と治療終了者で高い傾向が認められた。

一方、IL-10 産生 CD4 陽性 T 細胞は、防御免疫を抑制する作用があると考えられる。IL-10 産生 CD4 陽性 T 細胞の活性化を検出したところ、Acr を除く結核菌抗原で有意に高い傾向がみられた。Acr 応答性 IL-10 産生 CD4 陽性 T 細胞に関しては、潜在性結核群に比べ治療終了者において低い傾向を認めた。

(2) 休眠菌の産生糖脂質の解析。

休眠結核菌は、増殖期結核菌と異なる糖脂質を産生することを確認した。休眠菌では、トリアシルグリセロール含量が上昇し、ミコール酸含有糖脂質の含量が低下していた。

(3) MDP1 の誘導発現による細菌増殖の停止

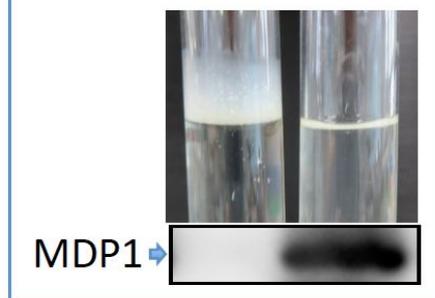
MDP1 を欠失する速育型抗酸菌 *Mycobacterium smegmatis* に結核菌 MDP1 発現させ、その性状を検討することを計画した。当初、His-tag 付加結核菌 MDP1 を恒常発現する  $\Delta mdp1::P_{hsp60}-mdp1$  を構築したが、

MDP1 の発現量は不安定かつ、低レベルであった。結核菌 MDP は迅速発育菌の増殖や、生体高分子(DNA、RNA、タンパク質)の合成を抑制する作用を有する。そのため、MDP 非発現株・低発現株が選択された可能性がある。そこで MDP1 の誘導発現が安定した MDP1 発現株の作成に必要と考え、acetamidase 遺伝子の発現制御系を用いた MDP1 遺伝子の誘導発現系の構築を行った。

アセトアミダーゼ遺伝子を、pSO246 プラスミドに挿入し、そのプロモーター下流に、結核菌および *M. smegmatis* 由来 MDP1 遺伝子を挿入した。これらのプラスミドにより、MDP1 欠失 *M. smegmatis* と結核菌 (*M. tuberculosis* H37Rv 株)の形質転換体を得た。アセトアミドの添加によって、MDP1 の発現が検出され、48 時間持続することが分かった。そして、MDP1 の発現により菌の増殖が停止することが判明した(図参照)。さらに、増殖を停止した菌は生存しており、イソニアジドに対して抵抗性を示す休眠菌の表現型を獲得していた。本結果から、MDP1 の発現により、休眠に類似の状態が再現できることが分かった。

本成果をベースに、MDP1 の発現を増強し、潜在化を誘導する物質のスクリーニングを開始した。MDP1 を発現する大腸菌に、放線菌由来のライブラリーを加え、増殖抑制の有無で、効果を判定しており、そのような活性がある化合物の存在を確認している。

図、結核菌 MDP1 の誘導発現による増殖の停止(右)



(4) 動物での潜伏感染と再燃のモデル研究。

生体での潜伏感染と発症の解析を実施するため、ストレプトマイシン依存的に増殖する結核菌 18b 株を用いて動物実験を行った。結核菌 18b 株をマウスに感染すると同時に、ストレプトマイシンを投与して菌を増殖させ、病巣を作った。その後、投与を中止することで、病態が沈静化した。また、試行錯誤の末、再度のストレプトマイシン投与により、一部のマウスで結核の再燃を確認した。病理組織標本作製し、結核菌の休眠菌蛋白質である MDP1 や Acr の発現を、免疫組織染色にて確認した結果、潜伏期におけるそれらの発現を確認した。一方、ESTA6 や CFP10 の産生も確認された。

サイトカイン産生のパターンを検討した

結果、再燃時において、結核菌抗原に特異的な IFN-gamma 産生が再燃のマーカーとなる可能性を見いだした。

#### 5 . 主な発表論文等

( 研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

- 1) [ 雑誌論文 ] ( 計 20 件 ) Takahashi, H., M. Haga, T. Sunagawa, T. Saitoh, T. Kitahara, S. Matsumoto, and M. Ohnishi. 2016. Meningococcal carriage rates in healthy individuals in Japan determined using Loop-Mediated Isothermal Amplification and oral throat wash specimens. Journal of infection and chemotherapy ( in press ) 査読無
- 2) Adachi, Y., T. Onodera, Y. Yamada, R. Daio, M. Tsuji, T. Inoue, K. Kobayashi, T. Kurosaki, M. Ato, and Y. Takahashi. 2015. Distinct germinal center selection at local sites shapes memory B cell response to viral escape. J Exp Med 212: 1709-1723. 査読有
- 3) Ozeki, Y., M. Igarashi, M. Doe, A. Tamaru, N. Kinoshita, Y. Ogura, T. Iwamoto, R. Sawa, M. Umekita, S. Enany, Y. Nishiuchi, M. Osada-Oka, T. Hayashi, M. Niki, Y. Tateishi, M. Hatano, and S. Matsumoto. 2015. A New Screen for Tuberculosis Drug Candidates Utilizing a Luciferase-Expressing Recombinant Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Gueren. PLoS One 10: e0141658. 査読有
- 4) Niki, M., M. Suzukawa, S. Akashi, H. Nagai, K. Ohta, M. Inoue, M. Niki, Y. Kaneko, K. Morimoto, A. Kurashima, S. Kitada, S. Matsumoto, K. Suzuki, and Y. Hoshino. 2015. Evaluation of Humoral Immunity to Mycobacterium tuberculosis-Specific Antigens for Correlation with Clinical Status and Effective Vaccine Development. J Immunol Res: aa527395. 査読有
- 5) 松本 壮吉. 結核とその制圧を目指した研究. 新潟県医師会報. 第 766 号. P2-7, 2014 査読有
- 6) 西内 由紀子, 松本 壮吉. 抗酸菌の細菌学的特徴と病原性. 感染症内科. 2 巻、p8-14, 2014 査読有
- 7) 松本 壮吉, 尾関 百合子. 結核ワクチン開発の現状と新しい結核ワクチン開発に向けて. 化学療法の領域. 30 巻、p127-134, 2014. 査読有
- 8) Nishiuchi, Y., A. Tamaru, Y. Suzuki, S. Kitada, R. Maekura, Y. Tateishi, M. Niki, H. Ogura, and S. Matsumoto. 2014. Direct detection of *Mycobacterium avium* in environmental water and scale samples

by loop-mediated isothermal amplification. J Water Health 12: 211-219. 査読有

- 9) Nagi, S., E. A. Chadeka, T. Sunahara, F. Mutungi, Y. K. Justin, S. Kaneko, Y. Ichinose, S. Matsumoto, S. M. Njenga, M. Hashizume, M. Shimada, and S. Hamano. 2014. Risk Factors and Spatial Distribution of *Schistosoma mansoni* Infection among Primary School Children in Mbita District, Western Kenya. PLoS Negl Trop Dis 8: e2991. 査読有
- 10) Morimoto, K., T. Ozawa, K. Awazu, N. Ito, N. Honda, S. Matsumoto, and D. Tsuruta. 2014. Photodynamic Therapy Using Systemic Administration of 5-Aminolevulinic Acid and a 410-nm Wavelength Light-Emitting Diode for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Infected Ulcers in Mice. PLoS One 9: e105173. 査読有
- 11) Fujii, Y., S. Kaneko, S. M. Nzou, M. Mwau, S. M. Njenga, C. Tanigawa, J. Kimotho, A. W. Mwangi, I. Kiche, S. Matsumoto, M. Niki, M. Osada-Oka, Y. Ichinose, M. Inoue, M. Itoh, H. Tachibana, K. Ishii, T. Tsuboi, L. M. Yoshida, D. Mondal, R. Haque, S. Hamano, M. Changoma, T. Hoshi, K. Kamo, M. Karama, M. Miura, and K. Hirayama. 2014. Serological surveillance development for tropical infectious diseases using simultaneous microsphere-based multiplex assays and finite mixture models. PLoS Negl Trop Dis 8: e3040. 査読有
- 12) 仁木 満美子, 松本 壮吉. 鉄代謝およびイソニアジド耐性にかかわる結核菌分子の機能と治療法開発の可能性. 化学療法の領域、Vol29 2 号、P119-124 . 2013. 査読有
- 13) Shu, C. C., M. Ato, J. T. Wang, R. Jou, J. Y. Wang, K. Kobayashi, H. C. Lai, C. J. Yu, L. N. Lee, and K. T. Luh. 2013. Sero-diagnosis of *Mycobacterium avium* complex lung disease using serum immunoglobulin A antibody against glycopeptidolipid antigen in Taiwan. PloS one 8: e80473. 査読有
- 14) Fukuda, T., T. Matsumura, M. Ato, M. Hamasaki, Y. Nishiuchi, Y. Murakami, Y. Maeda, T. Yoshimori, S. Matsumoto, K. Kobayashi, T. Kinoshita, and Y. S. Morita. 2013. Critical roles for lipomannan and lipoarabinomannan in cell wall integrity of mycobacteria and pathogenesis of tuberculosis. MBio 4:e00472-00412. 査読有
- 15) Nishiuchi, Y., Tamaru, A., Suzuki, Y.,

- Kitada, S., Maekura, R., Tateishi, Y., Niki, M., Ogura, H., and Matsumoto, S. 2013. Direct detection of *Mycobacterium avium* in environmental water and scale samples by loop-mediated isothermal amplification. J Water Health. 査読有
- 16) Yamashita, Y., Y. Hoshino, M. Oka, S. Matsumoto, H. Ariga, H. Nagai, M. Makino, K. Ariyoshi, and Y. Tsunetsugu-Yokota. 2013. Multicolor Flow Cytometric Analyses of CD4(+) T Cell Responses to *Mycobacterium tuberculosis*-Related Latent Antigens. Jpn J Infect Dis 66: 207-215. 査読有
- 17) Tateishi, Y., A. Tamaru, Y. Ogura, M. Niki, T. Wada, T. Yamamoto, K. Hirata, T. Hayashi, and S. Matsumoto. 2013. Whole-Genome Sequence of the Potentially Hypertransmissible Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Strain OM-V02\_005. Genome Announc 1. 査読有
- 18) Taniguchi, K., T. Takii, S. Yamamoto, J. Maeyama, S. Iho, M. Maruyama, N. Iizuka, Y. Ozeki, S. Matsumoto, T. Hasegawa, Y. Miyatake, S. Itoh, and K. Onozaki. 2013. Reactivation of immune responses against *Mycobacterium tuberculosis* by boosting with the CpG oligomer in aged mice primarily vaccinated with *Mycobacterium bovis* BCG. Immun Ageing 10: 25. 査読有
- 19) Osada-Oka, M., Y. Tateishi, Y. Hirayama, Y. Ozeki, M. Niki, S. Kitada, R. Maekura, K. Tsujimura, Y. Koide, N. Ohara, T. Yamamoto, K. Kobayashi, and S. Matsumoto. 2013. Antigen 85A and mycobacterial DNA-binding protein 1 are targets of immunoglobulin G in individuals with past tuberculosis. Microbiol Immunol 57: 30-37. 査読有
- 20) Inoue, M., S. Nagi, E. Chadeka, F. Mutungi, M. Osada-Oka, K. Ono, T. Oda, T. Michinori, Y. Ozeki, K. Dan Justen, M. Okabe, M. Niki, Y. Hirayama, M. Fukui, K. Kobayashi, M. Matsumoto, M. Shimada, S. Keneko, H. Ogura, Y. Ichinose, S. Njenga, S. Hamano, and S. Matsumoto. 2013. Relationship between *Mycobacterium tuberculosis* and hookworm infections among school children in Mbita, Kenya. J Trop Dis 1: e1000120. 査読有
- 〔学会発表〕(計 27 件)
- 1) Analysis of antigenicity and functions of mycobacterial proteins, Shymaa Enany, 尾関 百合子, 西山 晃史, Anna Savitskaya, 立石 善隆, 阿戸 学, 山本 格, 松本 壮吉, 第 89 回日本細菌学会総会 2016 年 3 月 23 日-25 日大阪国際交流センター(大阪府大阪市)
- 2) シフェラーゼ発現リコンビナント BCG による新規結核薬の迅速スクリーニング系の確立と実践 尾関 百合子, 山口 雄大, Shymaa Enany, 五十嵐 雅之, 西内 由紀子, 岡 真優子, 岩本 朋忠, 小椋 義俊, 林 哲也, 立石 善隆, 西山 晃史, 松本 壮吉, 第 89 回日本細菌学会総会 2016 年 3 月 23 日-25 日大阪国際交流センター(大阪府大阪市)
- 3) 潜在期結核菌抗原の精製と感染診断への応用 西田 由貴子, 北所 健悟, 尾関 百合子, 立石 善隆, 井上 学, 仁木 満美子, 金子 幸弘, 松本 壮吉, 第 89 回日本細菌学会総会 2016 年 3 月 23 日-25 日大阪国際交流センター(大阪府大阪市)
- 4) 結核菌におけるポリフェノールの抗菌作用の検討, 立石 善隆, 尾関 百合子, 西山 晃史, 松本 壮吉, 第 89 回日本細菌学会総会 2016 年 3 月 23 日-25 日大阪国際交流センター(大阪府大阪市)
- 5) 結核・抗酸菌の潜伏感染メカニズム, 松本 壮吉, 第 89 回日本細菌学会総会 2016 年 3 月 23 日-25 日大阪国際交流センター(大阪府大阪市)
- 6) Analysis of asymptomatic tuberculosis and its risks, Sohkichi Matsumoto, US-Japan Tuberculosis-Leprosy research meeting, 2016 年 1 月 9 日-14 日 MARRIOTT HOTEL (USA, Rockville)
- 7) 結核の歴史や現状と、潜在性結核に学ぶ新しい結核制御法開発の試み, 松本 壮吉, 熱帯医学会 2015 年 12 月 4 日-6 日 大阪大学コンベンションセンター(大阪府吹田市)
- 8) 結核・抗酸菌の遅発育性や休眠現象と新しい抗酸菌症戦略の可能性, 松本 壮吉, 福岡マイコバクテリオースシンポジウム 2015 年 10 月 28 日 ホテルレオパレス博多(福岡市中央区)
- 9) バイオフィーム形成と環境中気体組成 西内由紀子, 戸谷孝洋, 金子幸弘, 松本 壮吉, 第 29 回日本バイオフィーム学会 2015 年 7 月 10 日-11 日 ホテル竹島(愛知県蒲郡市)
- 10) 結核菌の増殖制御や潜在性結核の解析および、結核ワクチンの開発研究, 松本 壮吉, 結核病学会 2015 年 3 月 27 日-28 日長崎ブリックホール(長崎市茂里町)
- 11) 尾関 百合子, 松本 壮吉. 成人の肺結核予防を目指した、新しい結核ワクチンの開発研究. 中部乳酸菌研究

- 会発表会. 2014年11月24日. サイホクカンホテル(長野県長野市)
- 12) Makoto Niki, Mamiko Niki, Mayuko Osada-Oka, Yuriko Ozeki, Sohkichi Matsumoto. Mycobacterial DNA-binding protein 1 induces phenotypic tolerance to isoniazid in mycobacteria. International Union of Microbiological Societies Congresses. July 27-August 1, 2014. Canada convention center (Canada Montreal)
- 13) 松本 壮吉. 結核菌の増殖抑制や潜在結核菌の解析および、結核ワクチンの開発研究. 第22回呼吸器疾患・感染症研究会. 2014年8月23日. 飯田橋レインボービル(東京都千代田区)
- 14) 仁木 満美子、仁木 誠、松本 壮吉. 潜在性結核および内因性再燃の検出を目的とした血清診断法の開発. 第87回日本細菌学会総会. 2014年3月26日-28日. タワーホール船堀(東京都江戸川区)
- 15) 尾関 百合子、武田 知芳里、岡部 真裕子、井上 学、岡 真優子、平山 幸雄、一瀬 休生、小林 和夫、松本 壮吉. ケニア共和国ワクレ地区小学生を対象とした潜在性結核感染と寄生虫感染の関連. 第87回日本細菌学会総会. 2014年3月26日-28日. タワーホール船堀(東京都江戸川区)
- 16) 戸田 彩季、瀬戸 俊之、時政 定雄、新宅 治夫、松本 壮吉. BCG ワクチン接種が原因と思われる骨髄炎の幼児. 第54回日本熱帯医学会大会. 2013年10月4日-5日. 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
- 17) 岡 真優子、立石 善隆、平山 幸雄、尾関 百合子、前倉 亮次、小林 和夫、松本 壮吉. 潜在性結核のバイオマーカーとしての抗Antigen85 および Mycobacterium DNA-binding protein 1 抗体. 第54回日本熱帯医学会大会. 2013年10月4日-5日. 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
- 18) 松本 壮吉. 抗酸菌の潜伏感染や薬剤抵抗性に関わる分子メカニズム. 第86回日本ハンセン病学会総会・学術大会. 2013年5月29日-31日. ソニックシティ(さいたま県、さいたま市)
- 19) Osada-Oka, M., S. Matsumoto, Y. Ozeki, Y. Minamiyama. Ferritin superfamily protein-like activity in mycobacterial DNA-binding protein 1. 6<sup>th</sup> Joint Meeting of The Societies for Free Radical Research Australasia and Japan. 2013 September, 12-14, Mercure

- Sydney Hotel, Australia, Sydney,
- 20) Nishiuchi, Y. and S. Matsumoto. *Mycobacterium avium* Infects Human Erythrocytes *in vitro*. US-Japan Cooperative Medical Science Program: Tuberculosis and Leprosy Panel Meeting in Japan. 2013, August 17-18, CONFERENCE HALL Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Japan, Sapporo.

〔図書〕(計 3 件)

- 1) 松本 壮吉 南山堂医学大事典 改訂 20 版、鈴木 肇 代表 総ページ 3100 2015 年
- 2) 西山 晃史、松本 壮吉。病原微生物学、荒川 宣親、神谷 茂、柳 雄介 監修、抗酸菌と放線菌。東京化学同人、東京。120-129、総ページ 294 2014 年
- 3) 仁木 誠、松本 壮吉、微生物の簡易迅速検査法、五十君 静信、江崎 孝行、高島 浩行、土戸 哲明 監修、グラム陰性細菌、テクノシステム、東京、161-177、総ページ 792 2013 年

〔産業財産権〕

○取得状況(計 1 件)

名称:免疫刺激 G9.1 の抗結核ブースターワクチン創出への応用  
 発明者:伊保 澄子、前山 順一、松本 壮吉、山本 三郎  
 権利者:福井大学、国立感染症研究所、大阪市立大学、日本 BCG 製造株式会社  
 番号:特許第 590619 号  
 取得年月日:2016 年 3 月 25 日  
 国内外の別:国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med-niigatauniv-bacteriol.org>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松本 壮吉 (MATSUMOTO Sohkiichi)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号:30244073

(2)研究分担者

阿戸 学 (A To Manabu)

国立感染症研究所・免疫部・部長

研究者番号:20392318