

平成22年 6月21日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2006-2009  
 課題番号：18390138  
 研究課題名（和文）新しい結核ワクチンによる強力な結核感染治療効果とキラー細胞分化誘導機構の解明  
 研究課題名（英文）The study of the mechanism of therapeutic efficacy of novel vaccines on Tuberculosis-infection and the induction of cytotoxic T cells by the vaccines  
 研究代表者 岡田 全司 (OKADA MASAJI)  
 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・臨床研究センター長  
 研究者番号：40160684

## 研究成果の概要（和文）：

- (1) 新しい結核治療ワクチンの開発：HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンはマウス及びヒト結核感染に最も近いカニクイザルを用い、多剤耐性結核や超薬剤耐性結核に対し、治療効果（結核菌数減少及び延命効果）を発揮する画期的なワクチンであることを発見。
- (2) この抗結核効果がキラーT細胞分化誘導と関係。
- (3) 15K granulysin タンパクが結核菌に対するキラーT細胞分化誘導活性を示すことを発見。IL-6やIL-2と相乗的なキラーT分化誘導を示した。
- (4) granulysin Tg マウスを作製した。

## 研究成果の概要（英文）：

- (1) We have developed a novel therapeutic tuberculosis (TB) vaccine; a combination of the DNA vaccines expressing mycobacterial heat shock protein 65 (HSP65) and interleukin 12 (IL-12) delivered by the hemagglutinating virus of Japan (HVJ)-envelope (HSP65 + IL-12/HVJ). This vaccine induced CD8<sup>+</sup> cytotoxic T-cell specific for TB antigen.
- (2) This vaccine exerted therapeutic efficacy in the TB-infected cynomolgus monkeys as well as mice.
- (3) Granulysin augmented in vitro and in vivo induction of CTL. Thus, it was demonstrated that granulysin is CTL differentiation factor. Furthermore, in the presence of IL-6 or IL-2 the in vitro and in vivo induction by granulysin was synergistically enhanced.
- (4) We established granulysin transgenic mice.

## 交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費       | 間接経費      | 合計         |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2006年度 | 4,700,000  | 1,410,000 | 6,110,000  |
| 2007年度 | 4,300,000  | 1,290,000 | 5,590,000  |
| 2008年度 | 3,200,000  | 960,000   | 4,160,000  |
| 2009年度 | 2,300,000  | 690,000   | 2,990,000  |
| 年度     |            |           |            |
| 総計     | 14,500,000 | 4,350,000 | 18,850,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学（含真菌学）

キーワード：感染症、免疫学、細菌、遺伝子、医療・福祉

## 1. 研究開始当初の背景

- (1) 米国 CDC (1998 年) 及び ACET は結核撲滅のためには、政府・学術機関・企業が一体となって新世代のワクチン開発の必要性を発表。BCG に代わる結核ワクチンは欧米でも臨床応用には至っていない。
- (2) カニクイザル（ヒトの結核感染に最も近いモデル）を用いて結核感染研究ができる（レオナルド研究所 Tan 博士, *Nature Med.* 1996）ことが大きな特色。ヒトの結核感染に最も近いカニクイザルを用いた新しい結核ワクチン開発とそのメカニズムの解明は我々のワクチンが唯一の報告である（*Vaccine* 2005）。他の研究所からの報告はない。
- (3) 申請者は世界に先駆けキラーT 細胞分化因子、B 細胞分化因子（後に IL-6 と命名）、B 細胞増殖因子を発見した（*PNAS* 1981, *J.E.M* 1983）。IL-6 は強力なキラーT 細胞分化因子であることを発見した（*J.I.* 1988）。

## 2. 研究の目的

結核罹患率の増加、多剤耐性結核が増加したこと、BCG は成人結核に無効より、新規の結核ワクチンの開発が全世界で切望されている。我々は世界に先駆けて、BCG ワクチンより、1 万倍強力な HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+IL-12 DNA 結核予防ワクチンを開発した。さらに、治療ワクチン効果も示した（WHO 会議で高い評価）。さらに、カニクイザル（人に最も近い結核感染モデル）に Hsp65 DNA+IL-12 DNA ワクチンを予防投与し、BCG よりもはるかにすぐれた画期的な予防効果を得た。さらに、ヒト結核治療 SCID-PBL/hu モデルを世界に先駆けて確立した。また、キラーT より分泌される結核菌殺傷タンパク granulyisin 遺伝子導入マウスを初めて作製し、結核菌殺傷効果を生体内で最初に明らかにした。したがって、これらのワクチンによるキラーT 細胞活性化機構を解明する。

また、Hsp65 DNA + IL-12 DNA ワクチンが種々の多剤耐性結核にも治療効果を発揮するか解明することを目的とする。さらに、多剤耐性結核に対するこのワクチンによる治療効果がいかなる免疫学的な機構により発揮するのか全く不明であり、これを解明する。特にキラーT 細胞分化誘導による治療機

構を解析する。

## 3. 研究の方法

- (1) Hsp65 DNA + IL-12 DNA ワクチンの結核治療効果、特に多剤耐性結核治療効果の解明：この DNA ワクチンの結核治療効果とキラーT 細胞、ヘルパーT 細胞及び M $\phi$  活性化機構を、先に結核菌を投与するモデルを用い、下記の(2)～(5)の手法で実験し、解析する。
- (2) ワクチンによるキラーT 細胞分化機構や結核菌殺傷タンパク granulyisin 産生増強効果を解明する。
- (3) ヒトの結核感染モデルに最も近いカニクイザルを用いて行う。
- (4) SCID-PBL/hu モデルを用いて、T 細胞活性化機構を解明する。
- (5) さらに、Granulyisin transgenic マウスを用い解析する。

## 4. 研究成果

- (1) 我々は世界に先駆けて、BCG ワクチンより、1 万倍強力な HVJ-エンベロープ/HSP65 DNA+IL-12 DNA 結核予防ワクチンを開発した。さらに、治療ワクチン効果も示した（WHO 会議で高い評価）。カニクイザル（ヒトに最も近い結核感染モデル）で BCG よりもすぐれた画期的な結核予防ワクチン効果を得た。
- (2) さらに、キラーT 由来結核菌殺傷タンパク granulyisin 遺伝子導入マウスを作製し、結核菌殺傷効果を生体内で発見した。granulyisin はキラーT 細胞分化因子であることを発見した（*Human Vaccine*, 2010）。
- (3) 新しい結核治療ワクチンを開発した：この DNA ワクチンはマウス及びヒト生体内 T 細胞免疫を解析する SCID-PBL/hu の系を用い、多剤耐性結核や超薬剤耐性結核に対し、治療効果（結核菌数減少及び延命効果）を発揮する画期的なワクチンであることを発見（*Vaccine*, 2009）。この DNA ワクチンが強力なキラーT 細胞分化誘導活性を有すること、IFN- $\gamma$  産生増強を明らかにした。
- (4) 15K granulyisin は IL-6 と相乗的にキラーT 細胞の分化を誘導した。さらに 15K granulyisin は IL-2 とともにキラーT 細胞分化を相乗的に誘導した。
- (5) この DNA ワクチンが、サル系でも治療

ワクチン効果を示し、T細胞増殖活性を示した。これらは世界に先駆けての発見である (Vaccine. 2009)。

- (6) この DNA ワクチンが強力なキラーT細胞分化誘導活性を有することを明らかにした。
- (7) 15K granulysin タンパクがキラーT細胞分化活性を示した。世界に先駆けての発見である。
- (8) 15K granulysin 蛋白や 15K granulysin DNA ワクチンが結核治療効果 (マウス) が強力であること。
- (9) HSP65 DNA+IL-12 DNA ワクチンは強力な治療ワクチン効果を示した。したがって、granulysin ワクチンを併用すると強力な治療相乗効果とキラーT分化が期待できること。その相乗効果をマウスで得た。
- (10) granulysin は IL-7, IL-15, IL-17, IL-23, IL-27, IL-31 とともにキラーT分化を相乗的に誘導した。さらに、granulysin は IL-6, IL-23, IL-27 とそれぞれ相乗的結核治療効果を示した。一方 DNA ワクチンは特に IL-32 (結核菌刺激特異的に産生。Plos Path 2006) と強いキラーT分化相乗効果を示した。
- (11) DNA ワクチン+IL-2+IL-6 相乗効果なし、granulysin+IL-2+IL-6 で相乗効果より、又抗 IL-6R 抗体による分化活性抑制より、granulysin は IL-6 によるキラーT分化過程に関与するが、DNA ワクチンは IL-6 と異なるキラーT分化過程の活性化が示唆された (世界に先駆けての発見)。

#### 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は下線)

[雑誌論文] (計 46 件)

- (1) 岡田全司、喜多洋子：キラーT細胞、granulysin 結核免疫とワクチン(HSP65 + IL-12 DNA ワクチン等) 開発。結核 (出版中) (査読無)
- (2) 岡田全司：結核免疫 (序論)。結核 (出版中) (査読無)
- (3) Okada M(20人中1番目 1/20), Inoue Y(10/20), Nakajima T, Yoshida S(14/20) Tan EV et al.: A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Model *Procedia in Vaccinology* Vol.2. 2010 (in press) (査読有)
- (4) Okada M, Kita Y.: (Special Focus on Tuberculosis Prevention and Immunotherapy) Tuberculosis Vaccine Development: The development of novel (preclinical) DNA vaccine. *Human Vaccines* (in press) (査読有)
- (5) Shojima J, Inoue Y(7/27), Suzuki K(8/27), Okada M(10/27), Inoko H et al.: Identification of MICA as a susceptibility gene for pulmonary Mycobacterium avium complex infection. *J Infect Dis.* 2009 Jun 1;199(11):1707-15. (査読有)
- (6) Okada M(1/21), Nakajima T, Yoshida S(8/21), Inoue Y(13/21) Tan EV et al.: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine.* 2009 May 26;27(25-26):3267-70. (査読有)
- (7) Okada M(1/20), Inoue Y(10/20), Nakajima T, Yoshida S(14/20) et al.: A novel therapeutic and prophylactic vaccine against tuberculosis. 44th Tuberculosis and Leprosy Research Conference. 2009. 154-158. (査読無)
- (8) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the Inno-Lipa Mycobacteria v2 for Mycobacterial identification, *Kekkaku.* 2009. 84:15-21. (査読有)
- (9) 吉田志緒美, 鈴木克洋, 露口一成, 岩本朋忠, 富田元久, 岡田全司, 坂谷光則: 遺伝子を用いた抗酸菌鑑別同定試薬 INNO-LiPA MYCOBACTERIA v2 の有用性の検討。結核. 84(1):15-21. 2009 (査読有)
- (10) 岡田全司: わが国の結核対策の現状と課題 結核予防ワクチンの開発状況とその応用の可能性。日本公衆衛生雑誌 56 巻 4 号 (2009. 04) Page266-270 (査読無)
- (11) Kobayashi K, Okada M(3/6), Sadoff J C.: Research and Development of vaccines against Tuberculosis. *Kekkaku.* 2008;83:635-640 (査読有)
- (12) Kannan-Hayashi Y, Okada M (9/11), Nakamura Y et al.: Neuritogenic Effects of T Cell-Derived IL-3 on Mouse Splenic Sympathetic Neurons In Vivo. *The Journal of Immunology.* 180: 4227-4234. 2008 (査読有)
- (13) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Tomita M, Okada M, Sakatani M.: Evaluation of the discrepant Mycobacterium tuberculosis strains between any ordinary susceptibility testing and rpoB gene analysis by the line probe assay. *Kekkaku.* 83:577-583. 2008 (査読有)
- (14) 岡田全司、喜多洋子、金丸典子、橋元里

- 実、西田泰子、仲谷均、高尾京子、岸上知恵：感染症に対するワクチン開発とその免疫理論。臨床免疫・アレルギー科。50(5):533-542. 2008. (査読無)
- (15) 岡田全司：特異抗原をターゲットとした Immunotherapy. 日本臨床免疫学会会誌。31(5):356-368. 2008. (査読無)
- (16) 岡田全司(1/8)：【結核対策の現状を考える】新しい結核ワクチンの開発。呼吸と循環。56(7):685-695. 2008(査読無)
- (17) 岡田全司(1/9)：BCG と新たな結核ワクチン。呼吸器科。13:99-106, 2008(査読無)
- (18) Okada M (1/27), Nakajima T, Yoshida S(8/27), Tan EV et al.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. Vaccine. 2007;25(16):2990-3(査読有)
- (19) Mai HN, Inoue Y(3/20), Suzuki K(4/20), Okada M(6/20), Keicho N et al.: Pulmonary Mycobacterium avium complex infection associated with the IVS8-T5 allele of the CFTR gene. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(7):808-13. (査読有)
- (20) Okada M (1/26), Yoshida S(18/26), JSM Peiris, Tashiro M: Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using SCID-PBL/hu mouse models. Vaccine. 2007;25(16):3038-40. (査読有)
- (21) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M: Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparision between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains. Kekkaku. 2007;82(6):531-8. (査読有)
- (22) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Iwamoto T, Okada M, Sakatani M: Molecular epidemiological analysis of Mycobacterium kansasii isolates. Kekkaku. 2007;82(2):103-10. (査読有)
- (23) 岡田全司(1/14)：新しい結核ワクチンの開発。化学療法の領域。2007; 23(3):447-453. (査読無)
- (24) 岡田全司：新しい結核ワクチン。感染症。2007; 7: 14-18. (査読無)
- (25) 岡田全司：国際ワクチン学会“学会レポート”。Fifth World Congress on Vaccines, Immunization and Immunotherapy. 感染・炎症・免疫。37:66-67, 2007 (査読無)
- (26) 岡田全司：新しい結核ワクチンの新展開。最新医学。2007:125-130 (査読無)
- (27) Okada M(1/20), Yoshida S(17/20): Novel Vaccination (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) Against Tuberculosis Using Cynomolgus Monkey. ” 13<sup>th</sup> International Congress of Immunology” Edit Jorge Kalil, Edecio Cunha-Neto, Luiz Viente Rizzo, MEDIMOUUD Intern p. 2007; 119-122. (査読有)
- (28) Yoshida S, Suzuki K, Tsuyuguchi K, Okada M, Sakatani M: Molecular Epidemiology of Mycobacterium tuberculosis-Comparision between Multidrug-Resistant Strains and Pan-Sensitive Strains. Kekkaku . 2007; 82(6): 531-538. (査読有)
- (29) Okada M: Novel vaccines against tuberculosis. Kekkaku. 2007; 82(10): 794-797. (査読有)
- (30) 岡田全司：結核の抗体と細胞性免疫。日本時事新報。2007; 4351, 95-97. (査読有)
- (31) Okada M(1/23), Inoue Y(13/23): Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. Forty-Second Tuberculosis and Leprosy Research Conference U.S-JAPAN Cooperative Medical Science Program. 2007, 66-69. (査読有)
- (32) Yoshida S(1/12), Okada M(12/12).: DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against Mycobacterium tuberculosis by T cell activation. Vaccine. 2006:24 1191-1204 (査読有)
- (33) Okada M (1/22), Inoue Y (12/22), Yoshida S(16/22).: Novel vaccination (HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA ) against Tuberculosis using cynomolgus monkey. 41st Tuberculosis and Leprosy Research Conference. 109-113. 2006. (査読有)
- (34) Nakano H, Okada M (9/10), Koide Y.: Immunization with dendritic cells retrovirally transduced with mycobacterial antigen 85A gene elicits the specific cellular immunity including cytotoxic T-lymphocyte activity specific to an epitope on antigen 85A. Vaccine. 2006 15;24(12):2110-9 (査読有)
- (35) Okada M (1/28), Yoshida S (17/28) . :

Development of vaccines and passive immunotherapy against SARS corona virus using mouse and SCID-PBL/hu mouse models. Adv. Exp. Med. Biol. 2006; 581-566 (査読有)

- (36) Suzuki K, Yoshida S, Tuyuguchi K, Minamoto S, Inoue G, Hayashi S, Okada M, Iuchi K, Sakatani M.: Chemotherapy for pulmonary M.kansasii disease. Kekkaku. 81:41-43, 2006 (査読有)
- (37) Tuyuguchi K, Yoshida S, Suzuki K, Okada M, Sakatani M.: Exogenous re-infection by multidrug-resistant tuberculosis. Kekkaku. 81:80-81, 2006 (査読有)
- (38) 岡田全司: 結核ワクチン開発の現況と展望“呼吸器6 結核・非結核性抗酸菌症;新しい診断と治療のABC 41”. 最新医学・別冊170:183, 2006 (査読有)
- (39) 鈴木克洋, 吉田志緒美, 露口一成, 岡田全司, 坂谷光則: 多剤耐性結核菌の院内感染の現状と対策. 化学療法の領域. 22 1691-1695, 2006 (査読有)
- (40) 岡田全司: 結核ワクチンの開発 (抗酸菌感染症医療の進歩). 呼吸 25(5):477-484 2006. (査読有)

[学会発表] (計 75 件)

- (1) Okada M A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+ IL-12 DNA) against Tuberculosis Using The Cynomolgus Monkey Model. 3rd World Vaccine Meeting Oct.4-7 Singapole. 2009
- (2) M Okada. A novel therapeutic vaccine (HVJ-Envelope/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis using the Cynomolgus monkey model. 49th ICCAC (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy). Sep 12~15 San Francisco. 2009
- (3) Okada M. Activation of CD8 positive cytotoxic T-cells by a novel vaccine (HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis in vivo. 第 39 回日本免疫学会総会・学術集会 2009 年 12 月 4 日(金) 大阪
- (4) Okada M. Novel therapeutic and prophylactic vaccine (HVJ-Envelope /Hsp65DNA+IL-12DNA) against tuberculosis using cynomolgus monkey. 第 15 回遺伝子治療学会 2009. 7. 9 大阪
- (5) 岡田全司. 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 第 84 回結核病学会総会 2009 年 7 月 2, 3 日 北海道. 結核

(2009.05)84 巻 5 号 Page403

- (6) 岡田全司. 結核に対する新しい治療ワクチン (Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 第 49 回日本呼吸器学会学術講演会 2009 年 6 月 12 日-14 日 東京. 日本呼吸器学会雑誌(2009.05)47 巻増刊 Page291
- (7) 岡田全司. 新しい結核治療ワクチン (HVJ-エンベロープ/Hsp65+IL-12 DNA) の開発. 日本結核病学会 東京. 2008 年 4 月 24・25 日
- (8) 岡田全司. 結核に対する新しいワクチン (Hsp65+IL-12 DNA) の効果と CD8 陽性 T 細胞の重要性. 日本呼吸器学会 神戸. 2008 年 6 月 15~17 日
- (9) 岡田全司. 結核におけるサイトカインの関与. 日本臨床免疫学会イブニングセミナー. 2008 年 10 月 17 日 東京
- (10) 岡田全司. 特異抗原をターゲットとした Immunotherapy. 日本臨床免疫学会シンポジウム. 2008 年 10 月 17 日 東京
- (11) Okada M. Activation of CD8 positive T-cells by a novel vaccine (HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey and mice. 日本免疫学会 2008 年 12 月 1~3 日 京都
- (12) Okada M.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ - liposome/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. TBV (TB vaccines for the world, TBV 2008) . 4/19~21 (Atlanta, USA)
- (13) Okada M.: A novel Prophylactic and Therapeutic vaccine (HVJ - envelope/HSP65 DNA+ IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model. ICWO. 2008, 9/23~25. 6<sup>th</sup> ICWO (Italia, Milan)
- (14) 岡田全司, 小林和夫 抗酸菌研究の最前線 “第 82 回 日本結核病学会総会” 結核 82 : 330, 2007 大阪
- (15) 岡田全司. 新しいワクチン開発 “第 82 回 日本結核病学会総会” 結核 82 : 335, 2007 大阪
- (16) Okada M: Immunological enhancement of a novel vaccine (HSP65 DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. 日本免疫学会総会・学術集会記録 250, 2007 東京
- (17) 岡田全司: 新しい結核ワクチン. (特別講演 未来に繋がる結核対策). 第 47 回日本呼吸器病学会. (2007. 5.) 東京
- (18) 岡田全司: ワクチン開発. (特別講演 抗酸菌研究の最前線). 第 82 回日本結核病学会. (2007. 6. 大阪)
- (19) Okada M(Symposist): Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome / HSP65

DNA + IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. Fifth World Congress on Vaccines, Immunization and Immunotherapy (WCVII), November 6-9, 2006. Montreal, Canada.

- (20) Okada M (Symposist): Novel Vaccines Against Tuberculosis; Non-antibiotic Strategy for Pulmonary Infection. 46<sup>th</sup> JRS-International Symposium (Japanese Respiratory Society). June 1-3, 2006. Tokyo, JAPAN.
- (21) 岡田全司: 新しい結核ワクチン(教育講演). 第 81 回日本結核病学会総会. (2006.4 仙台)
- (22) 岡田全司: (第 80 回記念企画 講演) 新しい結核ワクチンの開発: 新世代ワクチン・ストラテジー. (第 80 回記念企画: 感染症学の Break-Through を目指して) 第 80 回日本感染症学会総会. (2006.4. 東京)

[図書] (計 1 件)

- (1) 岡田全司: 結核ワクチン. “結核 第 4 版” p50-58 (編集 泉孝英, 富岡洋海) 医学書院 2006.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: キラーT 細胞の誘導抑制剤  
発明者: 岡田全司、大杉義征、三原昌彦、高橋将文、伊澤淳  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: PCT-JP2006/322726  
出願年月日: 2006 年 11 月 15 日  
国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 感染症治療剤 15K granulysin  
発明者: 岡田全司、高森靖、安井正文  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 4149713 号  
取得年月日: 2008 年 7 月 4 日  
国内外の別: 国内

[その他]

新聞掲載 2 件 (朝日新聞)

ラジオ講演 1 件 (ニッケイ)

ホームページ

<http://www.hosp.go.jp/~kch/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岡田 全司 (OKADA MASAJI)  
近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・臨床研究センター長  
研究者番号: 40160684

### (2) 研究分担者

吉田 栄人 (YOSHIDA SHIGETO)  
自治医科大学・医学部・講師  
(H20～連携研究者)  
研究者番号: 10296121

大原 直也 (OHARA NAOYA)  
国立感染症研究所・免疫部  
研究者番号: 70223930  
(H20～連携研究者)

鈴木 克洋 (SUZUKI KATSUHIRO)  
近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・部長  
研究者番号: 00206468  
(H20～連携研究者)

井上 義一 (INOUE YOSHIKAZU)  
近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・部長  
研究者番号: 90240895  
(H20～連携研究者)

露口 一成 (TSUYUGUCHI KAZUNARI)  
近畿中央胸部疾患センター・臨床研究センター・室長  
研究者番号: 00359308  
(H20～連携研究者)

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: