

令和元年6月13日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08468

研究課題名(和文) 肺結核におけるIL-17ファミリー依存性免疫応答ならびにその防御機構の解明

研究課題名(英文) Involvement of IL-17 cytokine family in protective immunity to pulmonary mycobacterial infection.

研究代表者

梅村 正幸 (UMEMURA, Masayuki)

琉球大学・熱帯生物圏研究センター・准教授

研究者番号：90359985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：Interleukin(IL)-17Aは結核菌に対する感染防御に重要な役割を担っている。そのIL-17Aと相同性が高いIL-17Fの結核菌感染肺における防御能を検討したところ、感染早期ではIL-17A同様、感染防御に働くが、感染後期においてはその効果が非常に低くなることを明らかにした。これは、感染早期のIL-17Fは肉芽腫近位に局在し、肉芽腫成熟を誘導して菌の封じ込めに働くが、肉芽腫構造がさらに拡張する感染後期では、IL-17F産生細胞が肉芽腫の中心から遠ざかるために生じたと考えられた。このことからIL-17AとIL-17Fの機能分担がその局在により規定される可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

結核は20世紀最大の恐怖を与えた慢性持続感染症であり、依然として猛威を奮い続けている。現在実用化されている唯一の結核ワクチンであるBCGは小児における播種性結核にはある程度の予防効果が認められているものの、成人肺結核に対しての予防効果は極めて低い。本研究では、IL-17ファミリーを中心としたサイトカイン・ネットワークを解析したことにより、結核制御に最も重要なIFN- $\gamma$ を主体とする1型免疫応答に対する協調的作用や相互制御を十分に理解することができた。本研究成果は、肺結核に対して有効性の高い新規ワクチン戦略の開発ならびに結核菌の排除に有効な革新的治療方法の開発につながると思われる。

研究成果の概要(英文)：Although interleukin (IL)-17A is known to play an important role in protective immunity against lung mycobacterial infection, the role of IL-17F, a cytokine with high homology to IL-17A, is unclear. We demonstrate that the protective response to pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection is impaired in IL-17F knockout (KO) mice at the early stage but not in the chronic stage of the infection. IL-17F-producing cells were detected in neither T cells nor non-T lymphoid cells in the infected lung. In contrast, the type II alveolar epithelial cell (AEC) line expressed IL-17F, and its expression was upregulated by mycobacterial infection in vitro. The production of IL-17F was also detected in the pulmonary epithelial cells in the lung of wild-type (WT) mice infected with M. tuberculosis. Thus, IL-17F produced by AEC has an important role in protective immunity against M. tuberculosis infection in the early stage but not in the chronic stage of infection.

研究分野：感染免疫学

キーワード：結核 IL-17A IL-17F 肺

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

未だに世界中の人々を死に至らしめる最も大きな原因は感染症であり、病原性マイコバクテリアの代表である結核菌の感染も再び猛威を駆け、WHOによる当時の推計報告によれば、年間約870万人の新規結核罹患者が発生し、約140万人の患者が結核によって死亡していた。それ故、結核はマラリアおよびAIDSに並ぶ世界三大感染症の一つとされ、現在も早急な対策が求められている。結核予防策として弱毒化ウシ型結核菌*Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin (BCG) のワクチン接種が行われている。しかし、小児の結核性髄膜炎や粟粒結核等には高い効果が認められているものの、成人の肺結核に対しては予防効果が疑問視されていた。結核菌感染症のなかでも特に肺結核はその発症頻度が高く、しばしば致命的な疾患に陥るにもかかわらず、肺における感染防御メカニズムは不明瞭な点が多い。肺結核予防のためにより効果的なワクチン開発が急務とされ、宿主側の感染防御メカニズムをより詳細に理解するために本研究を設定した。特に結核の病態形成に重要な肉芽腫形成・成熟・維持にはIL-17が重要な役割を担っていることは明らかであり、IL-17ファミリーサイトカインを含むサイトカイン・ネットワークの構築とその利用を考えるに至った。

## 2. 研究の目的

感染免疫応答制御の中心的役割を担う Th 細胞のサブセットは、異なった機能を通じて多様な感染に対して防御に働いている。これまで提唱されてきた Th1/Th2 細胞については詳細な研究がなされており、*Listeria monocytogenes*、*Salmonella Typhimurium*、結核菌などの細胞内寄生性病原体に対しては Th1 細胞がマクロファージの活性化を含む細胞性免疫を誘導し、また蠕虫などの寄生虫感染に対しては Th2 細胞が IgE 産生や好酸球によるアレルギー性反応を誘導して病原体排除に働く。これに加えて、IL-17A を産生する新しい Th 細胞サブセットが同定され、Th17 細胞としての概念が確立された。IL-17A は、好中球の産生、維持ならびに局所への遊走を誘導する炎症性サイトカインであり、Th17 細胞は主に好中球性炎症を誘導することにより、細胞外病原体の排除あるいは炎症性疾患の誘導に働く Th 細胞として理解されている。他方、Th17 細胞以外の IL-17A 産生細胞として、我々は T 細胞受容体(TCR)  $\gamma\delta^+$  T 細胞の存在を明らかにしており、BCG 感染モデルの検討でも TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞が感染早期の IL-17A 産生 T 細胞であることを明らかにした。結核菌感染においても IL-17A が TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞から産生されることを明らかにしている。また、IL-17A 遺伝子欠損(KO)マウスを用いた実験により、IL-17A がマイコバクテリア感染早期に認められる好中球性炎症反応の誘導に重要であること、さらに感染早期に発現される IL-17A がその後の抗原特異的 T 細胞による Th1 型免疫応答と肉芽腫形成に重要であることが明らかにされた。従って、TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞が産生する IL-17A は、感染早期に感染局所へ好中球の浸潤を促す自然免疫応答だけでなく、獲得免疫応答の誘導とその制御にも積極的に関与する多様な機能を有するサイトカインであることが明らかとなった。

IL-17Fは、IL-17Aと相同性が高いにもかかわらず、IL-17Aに比べてその感染防御における機能に不明な点が多い分子である。IL-17Aは結核菌肺感染に対する感染防御において、成熟肉芽腫形成の誘導を介して重要な役割を担う一方、IL-17Fは、腸管粘膜、口腔粘膜あるいは鼻粘膜における細胞外寄生性病原体感染に対する防御免疫に重要であることが報告されている。しかしながら、肺粘膜におけるIL-17Fの役割については報告がなされていない。また、IL-17FとIL-17Aは同じ受容体を介して刺激を伝達するが、その機能的な違いについても明確ではない。これらの点を解明するために、本研究の先行研究として、IL-17F KOマウスでのマイコバクテリア肺感染モデルにおける感染防御免疫応答を野生型およびIL-17A KOマウスのそれと比較検討を行った結果、IL-17F発現細胞とIL-17A発現細胞の細胞種とその空間的配置の違いおよび経時的な変化が、この類似したサイトカインの役割の相違に反映される可能性が認められてきた。本研究の研究期間内でIL-17Fを共通な要素とするサイトカイン・ネットワークによる宿主免疫応答(制御)およびその産生メカニズムを解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

- 1) マイコバクテリア感染肺に誘導される IL-17A 産生細胞集団間の機能的多様性の検討  
野生型(C57BL/6)、IL-17A KO、あるいは TCR V $\gamma$ 4/6 KO マウスに high-dose ( $1 \times 10^5$  CFU) あるいは low-dose ( $1 \times 10^3$  CFU) の結核菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)を経気道接種し、生存率をモニターする(high-dose 感染)とともに、肺内菌数計測および肺病理解析を行った(low-dose 感染)。また、BCG を経気道感染 28 日に肺リンパ球を分取し、フローサイトメトリ(FCM) 解析を行った。
- 2) 結核菌慢性感染における IL-17F の感染防御能の検討  
 $1 \times 10^3$  CFU の Mtb を野生型、IL-17A KO および IL-17F KO マウスに経気道感染させ、60 日後の臓器内菌数を調べた。また、結核菌感染における肉芽腫形成への IL-17F の関与は肺の病理組織学的解析を行った。さらに、IL-17F が欠損することによる炎症性サイトカインの発現および産生能を real-time RT-PCR および ELISA により検討した。
- 3) マイコバクテリア感染肺における IL-17F 産生細胞の同定およびその特性の解明  
BCG あるいは結核菌を C57BL/6 マウスに経気道感染させる肺感染モデルを用い、誘導される造血系細胞を感染肺より経時的に調整し、FCM で解析した。同時に非造血系細胞での IL-17F 発現の解析を FCM や免疫染色法を併用して行った。なお、肺組織での主な構成非造血系細胞

はII型肺胞上皮細胞であるため、その標的マーカーである Surfactant protein (SP)-C の発現を指標にした。また、肺胞上皮細胞株(MLE-15)を用いた *in vitro* 感染による解析も並行して行った。

#### 4. 研究成果

##### 1) マイコバクテリア感染肺に誘導される IL-17A 産生細胞集団間の機能的多様性の検討

我々はこれまでに、Mtb および BCG のマウス肺感染モデルを用いて、主要な IL-17A 産生細胞が TCR V $\gamma$ 4 あるいは V $\gamma$ 6 を発現した TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞であることを報告してきた。一方、TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞以外の IL-17A 産生細胞も低頻度に存在することを見出しているが、その役割については明確でない。そこで、TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞以外の IL-17A 産生細胞について、その表現型を明確にするとともに、感染防御における役割について検討した。1) IL-17A 産生細胞の同定：マイコバクテリア感染肺に誘導される IL-17A 産生細胞として、TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞が最大の集団であり、またその IL-17A 染色の mean fluorescence intensity (MFI) も高いため、個々の細胞の IL-17A 産生量も多いと考えられた。また、TCR V $\gamma$ 4 および V $\gamma$ 6 遺伝子を欠損する TCR V $\gamma$ 4/6 KO マウスでは TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞の IL-17A 産生が消失したことから、これらの V $\gamma$  を発現する TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞が IL-17A 産生細胞であることが明らかとなった。一方、IL-17A 染色の陽性率と MFI は低いながら、TCR  $\alpha\beta^+$  T 細胞、CD3 陰性の ILC3 様細胞にも、明瞭な IL-17A 産生が認められた。このうち、TCR  $\alpha\beta^+$  T 細胞の IL-17A 産生は、マイコバクテリア抗原刺激で増強しないことから、病原体抗原特異的 Th17 細胞ではなく、自律的に分化する「naturally occurring Th17 細胞」と推定された。2) IL-17A 産生細胞集団の重要性：各遺伝子欠損マウスの high-dose Mtb 感染後の生存率は野生型 > TCR V $\gamma$ 4/6 KO > IL-17A KO の順となった。従って、TCR V $\gamma$ 4/6 KO マウスに残存する非 TCR  $\gamma\delta^+$  IL-17A 産生細胞も感染防御に一定の役割を担うものと推定された。一方、low-dose Mtb 感染マウスの解析では、IL-17A KO、TCR V $\gamma$ 4/6 KO マウスともに、野生型マウスに比べて同程度の炎症細胞浸潤増強を伴う菌数増加が認められた。すなわち、菌排除のエフェクター細胞としての IL-17A 産生細胞は、TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞が中心であると考えられた。以上の結果から、マイコバクテリア感染で誘導される IL-17A 産生細胞のうち、TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞が菌の排除に重要な役割を果たすが、非 TCR  $\gamma\delta^+$  (TCR  $\alpha\beta^+$  T 細胞および ILC3 様細胞) IL-17A 産生細胞もマウスの生存に必要である可能性が示唆された。

##### 2) 結核菌慢性感染における IL-17F の感染防御能の検討

結核菌慢性感染における IL-17F の関与を各 IL-17 KO マウスを用いて検証したところ、結核菌感染において著しい生存率の低下が IL-17A KO マウスで認められたのに対し、IL-17F KO マウスは野生型マウスと同等レベルであった。また、慢性感染肺の菌の排除能も IL-17F KO マウスは正常マウスと差が認められなかった。これらのことから、結核菌の慢性感染肺では IL-17A に比べ IL-17F は積極的に感染防御に関与していないと考えられた。その仮説をより詳細に検証するため、比較的慢性感染早期における IL-17F の結核菌に対する感染防御能を検討した。結核菌感染における慢性感染 60 日後の各臓器内の菌数を解析した結果、IL-17F KO マウスでは、IL-17A KO マウス同様、野生型マウスに比べ有意に増加していた。同時に、結核菌の病態形成の特徴である肉芽腫形成においても、IL-17F KO マウスでは、IL-17A KO マウスと同様に異常が認められた。感染 60 日後の感染肺での Th1 型免疫応答を IFN-g および TNF-a の発現、産生能を調べたところ、mRNA レベルならびにタンパクレベル両者において、予想通り IL-17F KO、IL-17A KO マウス共に野生型マウスに比べ有意に低下していた。これらのことから、結核菌感染早期の肺では IL-17A 同様、IL-17F も感染防御に重要な役割を担っていることが考えられた。一方、IL-17F 産生細胞は、IL-17A 産生細胞と異なることが示されたことから、両者の機能分担がその局在性により規定される可能性が考えられた。

##### 3) マイコバクテリア感染肺における IL-17F 産生細胞の同定およびその特性の解明

BCG 感染肺における IL-17F の発現動態を調べたところ、感染後 IL-17F の発現増強傾向が認められた。そこで、IL-17F 産生細胞の同定を試みた結果、リンパ球からの IL-17F 産生は観察できず、IL-17F 産生細胞は非造血系細胞である可能性が考えられた。*In vitro* 系の解析において、マウス II 型肺胞上皮細胞株は非感染の状態でも高レベルに IL-17F を発現し、かつ BCG 感染することにより有意に高い IL-17F 発現が示された。*In vitro* 系の解析では IL-17F の BCG 感染肺における局在を検討したところ、肉芽腫内部には IL-17F はほとんど認められず、肉芽腫の周囲に存在していた。さらに、II 型肺胞上皮細胞特異的マーカーである SP-C と IL-17F を多重染色したところ、両者が共局在することが確認できた。

マイコバクテリア感染早期では、肉芽腫近位の IL-17F が肉芽腫成熟を誘導し、菌の封じ込めに働くが、肉芽腫構造がさらに拡張する感染後期では、IL-17F 産生細胞が肉芽腫の中心から遠ざかるために、IL-17F の影響が減弱になることが明らかになり、IL-17A と IL-17F の機能分担がその局在性により規定される可能性が示唆された(右図)。

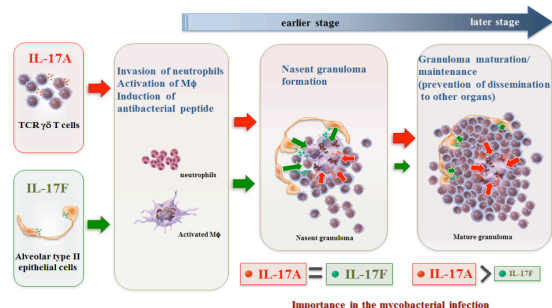


図 結核菌感染肺における IL-17A および IL-17F の関わり

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 8 件)

- 1: Matsuzaki G., Yamasaki M., Tamura T., Umemura M.: Dispensable role of chemokine receptors in migration of mycobacterial antigen-specific CD4<sup>+</sup> T cells into *Mycobacterium*-infected lung. *Immunobiology*. S0171-2985 (19)30008-7, 2019. doi: 10.1016/j.imbio.2019.01.006.
- 2: Matsuzaki G. and Umemura M.: Interleukin-17 family cytokines in protective immunity against infections: role of hematopoietic cell-derived and non-hematopoietic cell-derived interleukin-17s. *Microbiol Immunol.* Jan;62(1):1-13. (2018) doi: 10.1111/1348-0421.12560.
- 3: Toyonaga K., Torigoe S., Motomura Y., Kamichi T., Hayashi J.M., Morita Y.S., Noguchi N., Chuma Y., Kiyohara H., Matsuo K., Tanaka H., Nakagawa Y., Sakuma T., Ohmuraya M., Yamamoto T., Umemura M., Matsuzaki G., Yoshikai Y., Yano I., Miyamoto T., Yamasaki S.: C-type lectin receptor DCAR recognizes mycobacterial phosphatidyl-inositol mannosides to promote a Th1 response during infection. *Immunity*, 45(6):1245-1257. 2016. doi: 10.1016/j.immuni.2016.10.012.
- 4: Umemura M., Okamoto Y., Yahagi A., Touyama S., Nakae S., Iwakura Y., Matsuzaki G.: Involvement of IL-17A-producing TCR gd T cells in late protective immunity against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunity, Inflammation and Disease*, 4(4):401-412.2016.
- 5: Hatano S., Tamura T., Umemura M., Matsuzaki G., Ohara N., Yoshikai Y.: Recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin expressing Ag85B-IL-7 fusion protein enhances IL-17A-producing innate  $\gamma\delta$  T cells. *Vaccine*, 34(22): 2490-2495. 2016.
- 6: Okita Y., Shiono T., Yahagi A., Hamada S., Umemura M., Matsuzaki G.: Interleukin-22-induced antimicrobial phospholipase PLA2G2A mediates protective innate immunity of non-hematopoietic cells against *Listeria monocytogenes*. *Infection and Immunity*, 84(2): 573-579. 2015.
- 7: Fukui M., Sinjo K., Umemura M., Shigeno S., Harakuni T., Arakawa T., Matsuzaki G.: Enhanced effect of BCG vaccine against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice with lung Th17 response to mycobacterial heparin-binding hemagglutinin adhesin antigen. *Microbiology and Immunology*, 59(12): 735-743. 2015.
- 8: Akitsu A., Ishigame H., Kakuta S., Chung S.H., Ikeda S., Shimizu K., Kubo S., Liu Y., Umemura M., Matsuzaki G., Yoshikai Y., Saijo S., Iwakura Y.: IL-1 receptor antagonist-deficient mice develop autoimmune arthritis due to intrinsic activation of IL-17-producing CCR2<sup>+</sup> V $\gamma$ 6<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T cells. *Nature Communication*, 6: 7464. 2015.

〔学会発表〕 (計 45 件)

- 1: Umemura M.: Effects of mycobacteria-derived Zmp1 on innate and T-cell immune responses. (The 53rd United States-Japan Cooperative Medical Science Program: Mycobacterial Panel Meeting 2019, 21<sup>st</sup> International Conference on Emerging Infectious Diseases in the Pacific Rim, Hanoi Vietnam, 2019.02.26-03.01)
- 2: Umemura M. et al.: Effects of mycobacteria-derived zinc-dependent metalloprotease-1 (Zmp1) on innate and T-cell immune responses. (第 47 回日本免疫学会学術集会, 福岡, 2018.12.10-12)
- 3: Takaesu G., Kurane T., Umemura M. et al.: A mycobacterial virulence factor Zmp1 interferes with NLRP3 inflammasome activation by targeting host mitochondrial protein. (第47回日本免疫学会学術集会, 福岡, 2018.12.10-12)
- 4: 梅村正幸ら: BCG由来病原因子Zmp1の自然免疫及びT細胞免疫応答への影響 (第3回抗酸菌研究会,東京, 2018.11.23-24)
- 5: 梅村正幸ら: マイコバクテリア感染肺に誘導される IL-17A 産生細胞の多様性 (第 83 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 東京, 2018.07.26-27)
- 6: 梅村正幸: 肺結核に対する IL-17 サイトカイン・ファミリーの防御免疫への関与 (沖縄感染免疫シンポジウム 2018, 沖縄県, 2018.07.12)
- 7: 高江洲義一, 藏根友美, 平安座啓, 山田綾太郎, 梅村正幸ら: 結核菌の分泌タンパク質 Zmp1 による IL-1 $\beta$  産生阻害機序 (第 29 回日本生体防御学会学術総会, 京都, 2018.06.27-29)
- 8: 梅村正幸ら: 自然免疫および T 細胞免疫応答への BCG 由来病原因子 Zmp1 の影響 (第 29 回日本生体防御学会学術総会, 京都, 2018.06.27-29)
- 9: Iizasa E., Uematsu T., Chuma Y., Kiyohara H., Kutobta M., Umemura M. et al.: The function of a DAP12-associated receptor recognizing mycobacterial lipids. (The 52nd U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Mycobacteria Panel Meeting, Niigata Japan, 2018.03.15-16)
- 10: Umemura M. et al.: Identification of IL-17F-producing cells during mycobacterial infection. (The 52nd U.S.-Japan Cooperative Medical Sciences Program, Mycobacteria Panel Meeting, Niigata Japan, 2018.03.15-16)
- 11: Iizasa E., Uematsu T., Chuma Y., Kiyohara H., Kubota M., Matsuzaki G., Umemura M. et al.: Two ITAM-coupled receptors recognizing mycobacterial mycolic acid-containing lipids and having the different roles. (第46回日本免疫学会学術集会, 仙台, 2017.12.12-14)
- 12: Umemura M. et al.: Involvement of IL-17A-producing TCR  $\gamma\delta$ <sup>+</sup> T cells in late protective immunity against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. (第 46 回日本免疫学会学術集会, 仙台,

2017.12.12-14)

- 13: Iizasa E., Uematsu T., Chuma Y., Kiyohara H., Kutobta M., Umemura M. et al.: Two distinct ITAM-coupled receptors recognize mycobacterial mycolic acid-containing lipids and differently regulate immune responses. (Cytokines 2017, Kanazawa Japan, 2017.10.29-11.02)
- 14: Umemura M. et al.: Antimicrobial activity against *Listeria monocytogenes* induced by interleukin-22 on hepatocytes. (Cytokines 2017, Kanazawa Japan, 2017.10.29-11.02)
- 15: 飯笹英一, 植松崇之, 久保田未央, 清原泰秀, 中馬康志, 梅村正幸ら: 2つのITAM 関連受容体TREM2とMincleは結核菌の細胞壁成分ミコール酸含有脂質を認識し、異なる免疫応答を誘導する (第70回日本細菌学会九州支部総会, 那覇, 2017.09.08-09)
- 16: 松崎吾朗, 照屋尚子, 梅村正幸ら: *Mycobacterium* 属菌の病原因子による interleukin-1b産生阻害の分子機序 (第29回日本比較免疫学会学術集会, 札幌市, 2017.08.24-26)
- 17: 梅村正幸ら: マイコバクテリア感染肺におけるIL-17A産生細胞集団の感染防御能の相違 (第28回日本生体防御学会学術総会, 相模原, 2017.06.29-07.01)
- 18: 高江洲義一, 劉天誠, 梅村正幸ら: 結核菌による宿主自然免疫修飾の分子機序 (第28回日本生体防御学会学術総会, 相模原, 2017.06.29-07.01)
- 19: Umemura M. et al.: Involvement of IL-17A-producing TCR  $\gamma\delta$  T cells in late protective immunity against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. (IMMUNOLOGY 2017 AAI Annual Meeting, Washington DC USA, 2017.05.12-16)
- 20: Umemura M. et al.: Functional diversity of IL-17A-producing cells in the mycobacterial infected lungs. (第90回日本細菌学会総会, 仙台, 2017.03.19-21)
- 21: Umemura M.: Role of IL-17 producing  $\gamma\delta$  T cells in the granuloma formation in the lung during mycobacterial infection (The 51st United States-Japan Cooperative Medical Science Program: Mycobacterial Panel Meeting, 19<sup>th</sup> Emerging Infectious Diseases Conference of the Pacific Rim, Seoul South Korea, 2017.02.07-10)
- 22: 梅村正幸ら: 肺結核における IL-17 サイトカイン・ファミリー依存性免疫応答の解明 (日米医学日米医学協力計画 抗酸菌症部会 平成28年度研究報告会, 東京, 2017.01.17)
- 23: Umemura M. et al.: Functional diversity of IL-17A producing cells in the mycobacterial infected lungs. (第45回日本免疫学会学術集会, 沖縄, 2016.12.05-07)
- 24: Umemura M. et al.: The involvement of IL-17A and IL-17F in chronic pulmonary mycobacterial infection. (16<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Melbourne Australia, 2016.08.21-26)
- 25: Shimohakamada Y., Tamura T., Umemura M.: The role of IL-21 producing and nonproducing follicular helper T cells in mycobacterial infection. (16<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Melbourne Australia, 2016.08.21-26)
- 26: Tamura T., Shimohakamada Y., Umemura M.: Enhancing effect of Peptide-25 on the induction of functional activation of CD8 cytotoxic T lymphocytes. (16<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Melbourne Australia, 2016.08.21-26)
- 27: 松崎吾朗, 沖田大和, 梅村正幸: 哺乳類 interleukin-22 が肝細胞に発現誘導する抗リステリア抗菌活性 (第28回日本比較免疫学会学術集会, 東京, 2016.08.18-20)
- 28: 梅村正幸, 松崎吾朗: マイコバクテリア感染肺に誘導される IL-17A 産生細胞集団間の機能的多様性の検討 (第27回日本生体防御学会学術総会, 福岡, 2016.07.07-09)
- 29: 梅村正幸ら: 新規抗肺結核ワクチン戦略による早期防御免疫応答の増強効果 (第86回実験結核研究会総会, 金沢, 2016.05.25)
- 30: 梅村正幸ら: IL-22 が誘導するホスホリパーゼ、PLA2G2A の細菌感染防御における役割 (第81回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 長崎, 2016.05.13-14)
- 31: 梅村正幸, 松崎吾朗: Interleukin-17 サイトカイン・ファミリーの肺結核に対する防御免疫への関与 (第89回日本細菌学会総会, 大阪, 2016.03.23-25)
- 32: 梅村正幸: 結核菌感染肺の病態形成におけるサイトカイン・ネットワーク (第56回日本熱帯医学会大会, 大阪, 2015.12.04-06)
- 33: Shimohakamada Y., Tamura T., Umemura M.: The role of IL-21 producing and non-producing follicular helper T cells in mycobacterial infection. (第44回日本免疫学会学術集会, 札幌, 2015.11.18-20)
- 34: Tamura T., Shimohakamada Y., Umemura M.: Enhancing effect of Peptide-25 on the induction of functional activation of CD8 cytotoxic T lymphocytes. (第44回日本免疫学会学術集会, 札幌, 2015.11.18-20)
- 35: Fukui M., Fukui C., Nakae S., Matsuzaki G., Umemura M.: Role of IL-33 on innate immunity in pulmonary mycobacterial infection. (第44回日本免疫学会学術集会, 札幌, 2015.11.18-20)
- 36: 松崎吾朗, 福井雅之, 當山清悟, 中江進, 岩倉洋一郎, 梅村正幸: 肺胞上皮細胞が産生する炎症性サイトカイン IL-17F の結核菌に対する防御免疫への関与 (日本比較免疫学会第27回学術集会, 福井, 2015.08.21-23)
- 37: 原博満, 飯笹英一, 清原泰秀, 中馬康志, 矢野郁也, 植松崇之, 久保田未央, 梅村正幸ら: 脂質センサー型 ITAM 受容体による結核自然免疫応答の制御 (沖縄感染免疫シンポジウム 2015 -結核の制圧に向けた基盤研究の現在-, 沖縄, 2015/07/31)
- 38: 梅村正幸: 炎症性サイトカインによる結核病巣形成の制御 (沖縄感染免疫シンポジウム

- 2015-結核の制圧に向けた基盤研究の現在-, 沖縄, 2015/07/31)
- 39: 原博満, 飯笹英一, 清原秀泰, 中馬康志, 矢野郁也, 植松崇之, 久保田未央, 梅村正幸ら: 脂質認識型 ITAM 受容体による結核菌の認識と自然免疫応答 (第 80 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 東京, 2015.07.17-18)
  - 40: 梅村正幸ら: 結核菌肺感染における IL-17A および IL-17F の防御能の相違 (第 80 回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 東京, 2015.07.17-18)
  - 41: 梅村正幸: 感染症におけるインターロイキン-17 の関与 (平成 27 年度愛知学院大学歯学会: 学生のための講演会, 名古屋, 2015.07.18)
  - 42: 原博満, 飯笹英一, 清原秀泰, 中馬康志, 矢野郁也, 植松崇之, 久保田未央, 梅村正幸ら: 自然免疫 ITAM 関連受容体による結核菌脂質の認識と免疫応答 (第 26 回日本生体防御学会学術総会, 東京, 2015.07.10-12)
  - 43: 梅村正幸ら: マイコバクテリア感染肺における IL-17 サイトカイン・ファミリーの防御能の相違 (第 26 回日本生体防御学会学術総会, 東京都, 2015.07.10-12)
  - 44: 福井雅之, 福井知穂, 中江進, 松崎吾朗, 梅村正幸: マイコバクテリア肺感染早期における IL-33 の防御増強効果 (第 25 回日本生体防御学会学術総会, 東京, 2015.07.10-12)
  - 45: Umemura M, et al.: Role of IL-33 in chronic pulmonary mycobacterial infection. (IMMUNOLOGY 2015™ AAI Annual Meeting, New Orleans USA, 2015.05.08-12)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

[その他]

- 1: 梅村正幸, 高江洲義一: 「DNA プロファイリングで犯人を捜せ!」, 国立研究開発法人科学技術振興機構事業「女子中高生の理系進路選択支援プログラム」「サイエンスプロジェクト for 琉球ガールズ」(琉球大学, 沖縄, 2018.12.8-9) 講師
- 2: 梅村正幸 他: 第 3 回抗酸菌研究会 (国立感染症研究所, 東京, 2018.11.23-24) 運営
- 3: 高江洲義一, 梅村正幸 他: 平成 30 年度 子供科学技術人材育成事業「サイエンス・リーダー育成講座」(遺伝子科学コース), 主催: 一般財団法人沖縄県公衆衛生協会, 共催: 琉球大学熱帯生物圏研究センター, 琉球大学医学部, 沖縄科学技術大学院大学 (2018.08.10-09.24) 講師
- 4: 梅村正幸 「賦活化をいつも同じ条件で!」フナコシニュース 2018 年 4 月 1 日号 (NO.654), p.11 (2018.04 発行) 執筆
- 5: 梅村正幸 他: 第 2 回抗酸菌研究会 (国立感染症研究所, 東京, 2017.11.23-24) 運営
- 6: 梅村正幸 「助成金受領から 10 年を経て~2008 年度内藤記念科学奨励金・研究助成・内藤記念女性研究者研究助成金受領者からのメッセージ」内藤財団時報 第 101 号, 財団法人内藤記念科学財団, 2018. (2018.03.20 発行) 執筆
- 7: 梅村正幸 他: 第 90 回日本細菌学会総会, 選抜ワークショップ 6 (免疫・生体防御)コンペーナ (仙台国際センター, 仙台, 2017.03.19-21) 企画
- 8: 梅村正幸 他: 第 1 回抗酸菌研究会 (琉球大学, 沖縄, 2016.09.29-30) 運営

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名: 松崎 吾朗  
ローマ字氏名: (MATSUZAKI, Goro)  
所属研究機関名: 琉球大学  
部局名: 熱帯生物圏研究センター  
職名: 教授  
研究者番号: 30229455

### (2)研究協力者

研究協力者氏名: 福井 雅之  
ローマ字氏名: (FUKUI, Masayuki)  
所属研究機関名: 青森大学  
部局名: 薬学部  
職名: 准教授  
研究者番号: 60392502