

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07117

研究課題名(和文)結核菌感染肺における「3型免疫応答」の多元的防御機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of multiple defense mechanisms of "type 3 immune response" in mycobacteria infected lungs

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：TcR T細胞がどのような機序により抗原特異的なIL-17Aを産生誘導するのか検討した。結核菌感染における抗原特異的IL-17A産生増強が液性因子に依存するものなのか、あるいはcell-to-cell contactが必須であるのか検討した結果、IL-1 が必須であることが明らかになった。また、その増強にはIL-17A産生誘導因子であるIL-23は関与しないことが分かった。一方で、肺リンパ球に直接結核菌抗原で刺激を加えたところ、T17細胞の増強が認められた。このことから、肺リンパ球のTcRまたはパターン認識受容体から直接シグナル伝達が行われている可能性も否定できないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医学ならびに医療技術の発展により不治の病とされてきた結核も人為的制御可能な疾患になりつつある。しかし、現在唯一実用化されている結核ワクチンであるBCGは、小児結核の発病予防には高い効果が認められているものの、成人に対する予防効果は極めて低い。また、結核菌は結核菌特異的な獲得免疫応答の誘導を何らかの機序で遅延させるが、その現象はBCGを接種しても回避できない。本研究で得られた成果はこれまでのIFN- γ 産生を主体とした細胞性免疫を増強させるというワクチン開発のドグマから脱け出す新たな発想を生むための非常に重要な基盤研究である。

研究成果の概要(英文)：We examined which mechanisms of T cells induce mycobacteria antigen (PPD)-specific IL-17A production. In transwell culture with T cells and antigen presenting cells (APC) plus PPD, IL-17A-producing T (T17) cells showed increased IL-17A production, and similar results were obtained in experiments with APCs derived from IL-23p19 KO mice. When IL-1 and IL-23 were neutralized, the enhancement of IL-17A production was remarkably reduced. When PPD was directly added to the infected lymphocytes without APC, IL-17A production of T17 cells increased. These results suggest that the IL-1 but not IL-23 is essential in IL-17A production by T17 cells. On the contrary, enhancement of T17 cells was also observed in a system in which PPD stimulation was directly applied to lung lymphocytes. This suggests that recognition of PPD by T cell receptor or pattern recognition receptors is also important in IL-17A production of T17 cells.

研究分野：感染免疫

キーワード：interleukin-17 TCR T細胞 結核 肺

1. 研究開始当初の背景

結核は依然として毎年130万人を越える人命を奪っている。結核菌感染者の5%が速やかに発症するが、95%の感染者は無症候感染(潜在性結核)となる。現在、人類の1/4が、潜在性結核と推定されており、結核の主要な発症母体となっている。しかし肝心の発症傾向のある無症候感染者を検出する技術はなく、効果的な予防投薬を施行できない状況にある。国内では、高齢者や海外の結核蔓延国からの移入者が内因性再燃(潜在性結核から活動性結核への移行)によって結核を発症しており低蔓延化の大きな障壁となっている。現行のBCGワクチンは、小児の粟粒結核や結核性髄膜炎などの重症結核の予防には効果があるものの、潜在性結核を主な発症母体とする肺結核に対して予防効果が低い。またその有効期間は約15年と短く、成人期のブースターワクチンの開発が世界的課題となっている。潜在感染からの発症抑制には、結核菌の排除を担う細胞を活性化する1型免疫応答に加え、補助的な3型免疫応答の重要性が判明しつつあり、新たなワクチンの開発や化学療法と免疫療法を併用するには、1型免疫応答と3型免疫応答の相互作用を解明し利用する必要がある。

2. 研究の目的

(1) 結核菌感染肺由来 TcR $\gamma\delta$ T 細胞の抗原特異的 IL-17A 産生メカニズムの解明

結核菌感染における免疫応答では、IFN- γ 産生を主体とする Th1 や Tc1 細胞が最も重要な役割を担っていることが知られているが、一方で我々は炎症性サイトカインであるインターロイキン(IL)-17A が結核菌感染防御においても重要であることを明らかにしている。近年、我々は結核菌感染組織由来の TcR $\gamma\delta$ T 細胞が抗原特異的な刺激において IL-17A 産生増強することを見出している。しかしながら、その産生増強メカニズムは未だ不明瞭な点が多い。そこで本研究では、TcR $\gamma\delta$ T 細胞がどのような機序により抗原特異的な IL-17A を産生誘導するのか検討した。

(2) 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

炎症誘導性サイトカイン IL-17A が感染防御に深く関与することが報告されて久しい。多くの細胞外寄生性細菌は IL-17A によって誘導される好中球により速やかに排除される。一方、結核菌を含む細胞内寄生性細菌感染に対しても重要な役割を果たしていることが報告されているが、その防御機構に関しては不明瞭な点が多い。これまで我々はマイコバクテリアのマウス肺感染モデルを用いて、主な IL-17A 産生細胞は TcR V γ 4 あるいは V γ 6 を発現した TcR $\gamma\delta$ T 細胞であることを報告してきた。その IL-17A 産生 TcR $\gamma\delta$ T 細胞の防御能を調べる目的で TcR V γ 4/6 遺伝子欠損(KO)マウスに結核菌を感染させ生存率を観察したところ、野生型マウスと有意な差がないことが明らかになった。そこで本研究では、マイコバクテリア感染において誘導される IL-17A 産生 TcR $\gamma\delta$ T 細胞以外の IL-17A 産生細胞の同定を試み、それらの感染防御における役割について考察することにした。

3. 研究の方法

(1) 結核菌感染肺由来 TcR $\gamma\delta$ T 細胞の抗原特異的 IL-17A 産生メカニズムの解明

野生型 C57BL/6 (WT-B6)マウスに 5×10^6 cfu の *Mycobacterium tuberculosis* var. BCG を気管挿管法により経気道感染させ、感染 20 日後の肺からリンパ球を採取、調整した。WT-B6 マウス由来の抗原提示細胞 (APC)と肺リンパ球を結核菌精製抗原 (PPD, 5 μ g/ml)存在/非存在下で 24 時

間共培養した。IL-17A 産生 T 細胞 (Th17 および $\gamma\delta$ T17 細胞)はフローサイトメトリー (FCM) を用いて検出した。また、IL-23 の影響を除くため、APC を IL-23p19 (KO)マウスより調整し同様の処理をした。加えて、培養上清中の液性因子 (サイトカイン等)が関与するのか、あるいは cell-to-cell contact が必要であるのかを明らかにするため肺リンパ球と APC を Transwell 法を用いて培養した。同時に、IL-1 β の影響を除去するために IL-1 β の中和抗体 (1 μ g/ml) で処理した。

(2) 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

C57BL/6、IL-17A KO あるいは TCR V γ 4/6 KO マウスに 1×10^3 CFU の *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) H37Rv 株を経気道接種し、肺内菌数の計測および肺病理解析を行うとともに、 5×10^6 CFU の BCG を経気道感染させ、感染 5 日目および 28 日目に肺リンパ球を採取し、IL-17A 産生細胞集団の同定を行った。

4. 研究成果

(1) 結核菌感染肺由来 TcR $\gamma\delta$ T 細胞の抗原特異的 IL-17A 産生メカニズムの解明

BCG 感染肺において IL-17A 産生 T 細胞が認められ、PPD 刺激において抗原特異的 $\gamma\delta$ T17 細胞の顕著な増強がみられた (図 1A, B)。肺リンパ球と APC の非接触型共培養の条件下においても、PPD 刺激により $\gamma\delta$ T17 細胞の増加が認められ、IL-23p19 KO マウス由来 APC においても同様の結果が得られた (図 2A, B)。培養上清中の液性因子による影響を調べる目的で IL-1 β および IL-23 の中和処理をしたところ、 $\gamma\delta$ T17 細胞の増強は著しく減退した (図 3A, B)。一方、APC を介さず、感染肺リンパ球に直接 PPD を投与したところ、 $\gamma\delta$ T17 細胞の増加が認められた (図 4A, B)。

BCG 感染において誘導される抗原特異的 IL-17A 産生増強を検討した結果、液性因子 (特に IL-1 β) が必須であることが示唆された。この増強には、これまで報告されてきた IL-17A 産生誘導因子である IL-23 は必ずしも必要でないことが明らかになった。一方で、肺リンパ球に直接 PPD 刺激を加えた系においても $\gamma\delta$ T17 細胞の増強が認められた。このことから、肺リンパ球の TcR またはパターン認識受容体等から直接シグナル伝達が行われている可能性も否定できず (図 5)、今後 TcR $\gamma\delta$ T 細胞の受容体あるいはその下流シグナル関連分子を阻害した

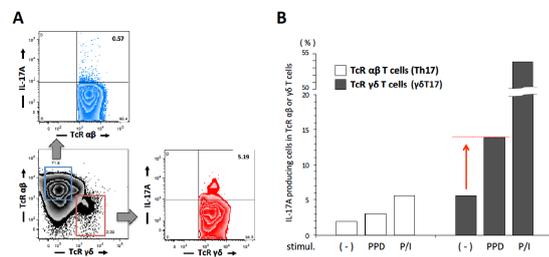


図1 BCG感染肺におけるIL-17A産生T細胞の検出

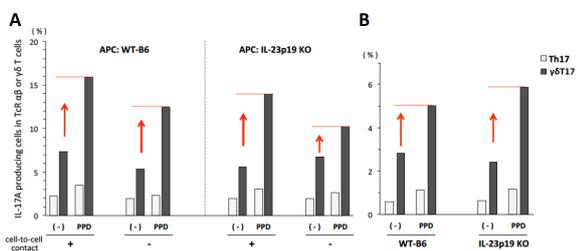


図2 肺リンパ球およびAPCとの共培養/非接触培養におけるPPD刺激でのIL-17A産生T細胞の頻度

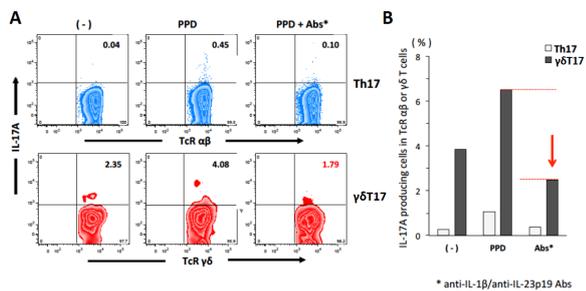


図3 肺リンパ球とPPD処理したAPCの培養上清との共培養中に中和抗体を処理した際のIL-17Aの産生制御

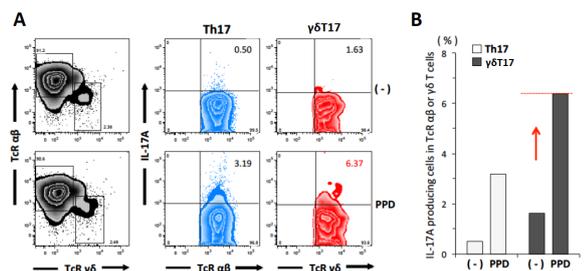


図4 BCG感染肺リンパ球への直接的PPD刺激でのIL-17A産生の増強誘導

系を試みるなど、より詳細な解析が必要であると思われる。

(2) 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

各マウス (野生型 C57BL/6、IL-17A KO, TCR V γ 4/6 KO マウス) の Mtb 感染後の生存率は、著しく低下した IL-17A KO マウスに対し、TCR V γ 4/6 KO マウスは野生型マウスと同等レベルであった (図 6A)。しかし、臓器内菌数は IL-17A KO、TCR V γ 4/6 KO マウスともに野生型マウスに比べて有意に増加していた (図 6B)。マイコバクテリア感染における TcR V γ 4/6⁺ $\gamma\delta$ T 細胞以外の IL-17A 産生細胞を同定したところ、結核菌抗原非特異性の自然発生型 (naturally occurring) Th17 細胞と NKp46⁻の 3 型自然免疫リンパ球様細胞 (NKp46⁻ ILC3) であることが明らかになった (図 7A, B)。

マイコバクテリア感染において誘導される IL-17A 産生細胞は主に TcR $\gamma\delta$ T 細胞であるが、それ以外の IL-17A 産生細胞 (nTh17 細胞および NKp46⁻ ILC3) も感染防御に一定の役割を担うものと推定された。今後、それらの細胞の感染防御における役割についてより詳細な検討を進めていく必要がある (図 8)、現在、IL-17A 産生細胞集団各々を組み合わせさせて IL-17A KO マウスに adoptive transfer させる実験系を構築しているところである。

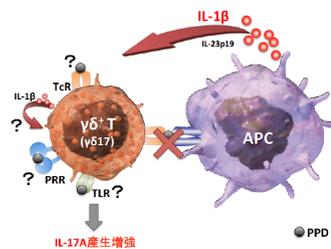


図5 $\gamma\delta$ T17細胞のIL-17A産生増強メカニズム

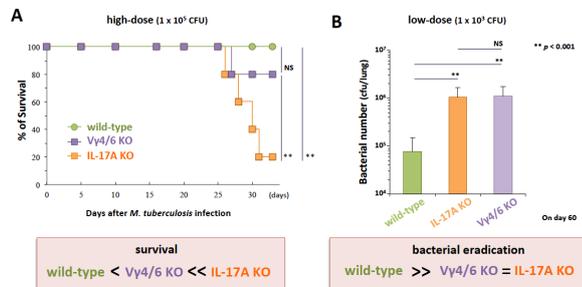


図6 結核菌感染における生存率と結核菌の排除能

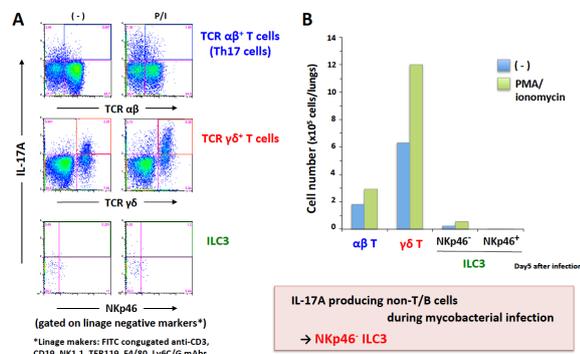


図7 マイコバクテリア感染肺におけるILC3の同定

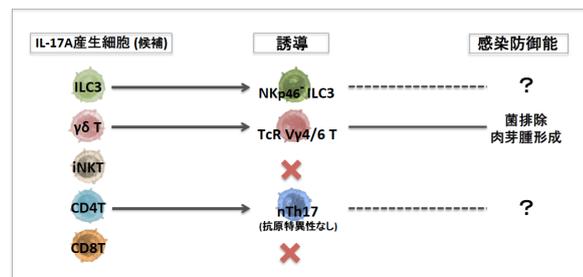


図8 マイコバクテリア感染で誘導されるIL-17A産生細胞

<引用文献>

- 1) Umemura, M. *et al.* IL-17-mediated regulation of innate and acquired immune response against pulmonary *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin infection. *J. Immunol.*, 2007, 178(6):3786-3796.
- 2) Okamoto, Y. *et al.* Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *Journal of Immunology*, 2010, 184(8): 4414-4422.
- 3) Umemura, M. *et al.* Involvement of IL-17A-producing TCR $\gamma\delta$ T cells in late protective immunity against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2016, 4(4): 401-412.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Matsuzaki G, Yamasaki M, Tamura T, Umemura M.	4. 巻 224
2. 論文標題 Dispensable role of chemokine receptors in migration of mycobacterial antigen-specific CD4+ T cells into Mycobacterium-infected lung.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunobiology	6. 最初と最後の頁 440-448
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.imbio.2019.01.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Iizasa E, Chuma Y, Uematsu T, Kubota M, Kawaguchi H, Umemura M, Toyonaga K, Kiyohara H, Yano I, Colonna M, Sugita M, Matsuzaki G, Yamasaki S, Yoshida H, Hara H.	4. 巻 12
2. 論文標題 TREM2 is a receptor for non-glycosylated mycolic acids of mycobacteria that limits anti-mycobacterial macrophage activation.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2299-2314
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-22620-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Okabe T, Kamiya Y, Kikuchi T, Goto H, Umemura M, Suzuki Y, Sugita Y, Naiki Y, Hasegawa Y, Hayashi J, Kawamura S, Sawada N, Takayanagi Y, Fujimura T, Higuchi N, Mitani A.	4. 巻 22
2. 論文標題 Porphyromonas gingivalis components/secretions synergistically enhance pneumonia caused by Streptococcus pneumoniae in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 12704-12715
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms222312704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Kurane T, Matsunaga T, Ida T, Sawada K, Nishimura A, Fukui M, Umemura M, Nakayama M, Ohara N, Matsumoto S, Akaike T, Matsuzaki G, Takaesu G.	4. 巻 36
2. 論文標題 GRIM-19 is a target of mycobacterial Zn ²⁺ metalloprotease 1 and indispensable for NLRP3 inflammasome activation.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 e2209-2223
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1096/fj.202101074RR	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計32件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 梅村正幸, 木村倫和, 岩橋晃平, 照屋尚子, 高江洲義一, 松崎吾朗
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第29回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高江洲義一, 藏根友美, 平安座啓, 山田綾太郎, 梅村正幸, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌の分泌タンパク質Zmp1によるIL-1 産生阻害機序
3. 学会等名 第29回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅村正幸
2. 発表標題 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
3. 学会等名 沖縄感染免疫シンポジウム2018（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 梅村正幸, 儀間香南子, 高江洲義一, 中江進, 岩倉洋一郎, 松崎吾朗
2. 発表標題 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
3. 学会等名 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
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Giichi Takaesu, Tomomi Kurane, Masayuki Umemura, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 A mycobacterial virulence factor Zmp1 interferes with NLRP3 inflammasome activation by targeting host mitochondrial protein.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masayuki Umemura, Giichi Takaesu, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 Effects of mycobacteria-derived zinc-dependent metalloprotease-1 (Zmp1) on innate and T-cell immune response.
3. 学会等名 第47回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masayuki Umemura, Masatoshi Yamasaki, Toshiki Tamura, and Goro Matsuzaki
2. 発表標題 Effects of mycobacteria-derived Zmp1 on innate and T-cell immune responses.
3. 学会等名 The 53rd United States-Japan Cooperative Medical Science Program: Mycobacterial Panel Meeting 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅村正幸, 藏根友美, 中山真彰, 大原直也, 高江洲義一, 松崎吾朗
2. 発表標題 病原因子Zmp1欠損マイコバクテリアによるT細胞免疫応答への影響
3. 学会等名 第84回 日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藏根友美, 澤田和子, 高江洲 義一, 梅村正幸, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌エフェクタータンパク質によるIL-1 産生阻害の分子機序
3. 学会等名 第30回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅村正幸, 飯村澗, 高江洲義一, 松崎吾朗
2. 発表標題 BCG感染肺由来TcR T細胞の抗原特異的IL-17A産生メカニズムの解明
3. 学会等名 第30回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松崎吾朗, 山崎雅俊, 田村敏生, 梅村正幸
2. 発表標題 結核菌 (Mtb) 感染肺へのケモカインレセプター (CkR) 非依存的なMtb抗原特異的CD4+ T細胞の動
3. 学会等名 第72回日本細菌学会九州支部総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅村正幸, 木村倫和, 岩橋晃平, 照屋尚子, 藏根友美, 中山真彰, 大原直也, 高江洲義一, 松崎吾朗
2. 発表標題 マイコバクテリア病原因子Zmp1の自然免疫およびT細胞免疫応答への影響
3. 学会等名 第60回日本熱帯医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高江洲義一, 藏根友美, 澤田和子, 梅村正幸, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌エフェクタータンパク質によるIL-1 産生阻害の分子機序
3. 学会等名 第60回日本熱帯医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayuki Umemura, Mio Imura, Tomomi Kurane, Giichi Takaesu, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 Mechanism of mycobacteria specific IL-17A production of BCG infected lung-derived TCR ⁺ T cells.
3. 学会等名 第43回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅村正幸
2. 発表標題 結核菌感染におけるIL-17サイトカインファミリーの防御機構とその応用
3. 学会等名 第8回実験動物科学シンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomomi Kurane, Kazuko Sawada, Giichi Takaesu, Masayuki Umemura, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 A molecular mechanism of IL-1 inhibition by mycobacterial effector protein.
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayuki Umemura, Naoko Teruya, Giichi Takaesu, Naoya Ohara, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 Effects of zinc metalloprotease-1 on innate and Th1/Th17 immunity during lung mycobacterial infection.
3. 学会等名 第92回日本細菌学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayuki Umemura, Masatoshi Yamasaki, Toshiki Tamura, and Goro Matsuzaki
2. 発表標題 Dispensable role of chemokine receptors in migration of mycobacterial antigen-specific CD4+ T cells into mycobacteria-infected lung
3. 学会等名 104th ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION OF IMMUNOLOGISTS (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayuki Umemura, Masatoshi Yamasaki, Toshiki Tamura, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 Chemokine receptors in the migration of mycobacterial antigen-specific T cells into the infected lung
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Giichi Takaesu, Masayuki Umemura, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 Identification and functional analysis of a host protein targeted by mycobacterial effector Zmp1
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomomi Kurane, Kazuko Sawada, Giichi Takaesu, Masayuki Umemura, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 A molecular mechanism of IL-1b inhibition by mycobacterial effector protein
3. 学会等名 第93回日本細菌学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高江洲義一, 藏根友美, 澤田和子, 西村明, 松永哲郎, 井田智章, 梅村正幸, 赤池孝章, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌由来のエフェクタータンパク質によるIL-1 産生阻害の分子機序
3. 学会等名 第31回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藏根友美, 高江洲義一, 澤田和子, 梅村正幸, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌エフェクタータンパク質によるIL-1 産生阻害の分子機序
3. 学会等名 第94回日本細菌学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯笹英一, 中馬康志, 植松崇之, 久保田未央, 川口博明, 梅村正幸, 豊永憲司, 清原秀泰, 矢野郁也, Marco Colonna, 杉田昌彦, 松崎吾朗, 山崎晶, 吉田裕樹, 原博満
2. 発表標題 TREM2は非糖鎖付加ミコール酸を認識し、マクロファージの抗抗菌免疫応答を抑制する
3. 学会等名 第85回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅村正幸, 松本壮吉, 藏根友美, 高江洲義一, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌由来病原因子Zmp1欠損の感染防御への影響
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藏根友美, 高江洲義一, 松永哲郎, 井田 智章, 澤田和子, 梅村正幸, 赤池孝章, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌エフェクタータンパク質によるIL-1 産生阻害の分子機序
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高江洲義一, Nguen Huong Minh, 梅村正幸, 松崎吾朗
2. 発表標題 結核菌のエフェクタータンパク質Zmp1と会合する宿主E3ユビキチンリガーゼの機能解析
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松崎吾朗, 藏根友美, 梅村正幸, 高江洲義一
2. 発表標題 結核菌に対する生体防御と炎症性サイトカイン
3. 学会等名 第32回日本生体防御学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masasyuki Umemura, Sohkiichi Matsumoto, Tomomi Kurane, Giichi Takaesu, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 The effect of the deletion of the mycobacterial virulence factor Zmp1 on protective immunity
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomomi Kurane, Masasyuki Umemura, Masaaki Nakayama, Naoya Ohara, Goro Matsuzaki
2. 発表標題 GRIM-19 is a target of mycobacterial Zn ²⁺ -metalloprotease 1 and indispensable for NLRP3 inflammasome activation
3. 学会等名 第50回日本免疫学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Teppeii Okabe, Yosuke Kamiya, Takeshi Kikuchi, Masayuki Umemura, Yoshihiko Sugita, Yoshikazu Naiki, Yoshiaki Hasegawa, Jun-ichiro Hayashi, Naoya Higuchi, Akio Mitani
2. 発表標題 P. gingivalis components/secretions synergistically enhance pneumonia caused by S. pneumoniae
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kenji Toyonaga, Masayuki Umemura, Goro Matsuzaki, Hiromitsu Hara, Yoshihiko Tanaka, Sho Yamasaki
2. 発表標題 Analysis of Card9 function in pulmonary mycobacterial infection
3. 学会等名 第95回日本細菌学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

琉球大学熱帯生物圏研究センター
https://tbc.skr.u-ryukyu.ac.jp

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	松崎 吾朗 (Matsuzaki Goro) (30229455)	琉球大学・熱帯生物圏研究センター・教授 (18001)	
研究分担者	高江洲 義一 (Takaesu Giichi) (60403995)	琉球大学・熱帯生物圏研究センター・准教授 (18001)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------