

機関番号：18001

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590449

研究課題名（和文） 結核菌感染におけるサイトカイン・ネットワークの構築およびその感染防御機構の解明

研究課題名（英文） The elucidation of host defense mechanisms of *Mycobacterium tuberculosis* infection and the architecture of cytokine-network.

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・助教

研究者番号：90359985

研究成果の概要(和文):近年、炎症誘導性サイトカインの一つである IL-17A が注目されている。我々は、結核菌感染モデルの検討により、感染初期の自然免疫レベルでも IL-17A が感染防御に重要であり、感染局所への好中球浸潤や抗菌ペプチドの産生を誘導することを明らかにした。また自然免疫レベルの IL-17A 産生細胞は Th17 細胞ではなく、TCR  $\gamma\delta$  型 T 細胞であることを明らかにし、その TCR  $\gamma\delta$  型 T 細胞の IL-17 発現が獲得免疫の誘導、特に抗原特異的遅延型過敏反応や肉芽腫形成の誘導にも重要であることを見出した。以上のことから、IL-17A は自然免疫レベルでの感染防御に加え、獲得免疫レベルでの細胞性免疫の誘導にも積極的に関与する、感染防御に重要なサイトカインであることを証明した。

研究成果の概要(英文): IL-17A is a proinflammatory cytokine that enhances generation, activation, and migration of neutrophils. Recently, IL-17A has been reported to provide protections against various pathogens, including mycobacteria species. We have previously reported that IL-17 involves in the immune response against mycobacterial infection through neutrophil recruitment and enhancement of Th1 response. Although IL-17A is generally considered as Th17 cell product, we identified that TCR  $\gamma\delta$  T cells are the major IL-17A-producing cells in vivo. Furthermore, the lack of IL-17A resulted in reduced IFN- $\gamma$  production by mycobacteria-specific CD4<sup>+</sup> T cells and impaired granuloma formation after mycobacterial infection. Our data suggest that IL-17A is an important inducer of optimal Th1 response and protective immunity against mycobacterial infection.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：感染免疫学

科研費の分科・細目：基礎医学・細菌学（含真菌学）

キーワード：感染免疫

## 1. 研究開始当初の背景

未だに世界中の人間を死に至らしめる最も大きな原因は感染症である。エボラ出血熱や後天性免疫不全症候群をはじめ、重症急性呼吸器

症候群や鳥インフルエンザ感染など新興性、再興性問わず次々と各国で出現している。「結核感染症」も例外ではなく再び猛威をひろげ、感染症研究に大きな期待がかけられている。よっ

て、感染免疫の分子基盤を整理および再構築し、免疫制御による難治感染症に対する治療法の開発が急務であることは言うまでもない。肺感染症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、肺組織における感染防御メカニズムは不明な点が非常に多い。

感染防御へのインターロイキン(IL)-17A の関与は、2000 年 Infante-Duarte らにより初めて示唆された。彼女らは *Borrelia burgdorferi* 刺激により誘導される IL-17 を産生する CD4<sup>+</sup> T 細胞が、従来から言われているような IFN- $\gamma$  産生細胞でも IL-4 産生細胞でもなく、IL-17A を産生する細胞集団であることを見出した。その翌年、肺において肺炎桿菌である *Klebsiella pneumoniae* 感染での早期の生体防御に IL-17A が関与していることが報告されて以来、この炎症性サイトカインである IL-17A の感染症への関与が追究されてきた。最近では、この IL-17A を産生するヘルパー型 T(Th17)細胞の存在が注目されており、この Th17 細胞は、細胞性免疫を担う Th1 型細胞やアレルギー等の免疫応答に關与する Th2 型細胞、あるいは免疫応答を抑制する Th3 型細胞のどれにも当てはまらないユニークな T 細胞サブセットであることが解明された。一方、IL-17A は慢性炎症疾患であるリウマチ性関節炎や喘息に対しては増悪化をもたらすともいわれ、このことは、病態形成における時間的および空間的な相違により IL-17A の生体内での生理的役割が大きく異なることを示唆するものである。また、IL-17A 遺伝子欠損(KO)マウスを用いた解析では、細胞性免疫を担う Th1 型免疫応答、アレルギーに關与する Th2 型免疫応答の両者ならびに抗体産生の低下が認められ、IL-17A が獲得免疫の誘導に重要であることが明らかになった。従って、IL-17A は生体防御反応初期の炎症誘導作用をもち、さらに炎症初期に産生されるサイトカインと協同して獲得免疫誘導をも増強する可能性を有すると考えるに至った。しかし、IL-17A による免疫応答誘導制御メカニズムは不明であり、また、IL-17A の感染症に対する生体防御の意義も不明瞭な点が多い。結核菌を含む細胞内寄生性細菌の感染症における IL-17A の関与はあまり詳細に解析されていないが、IL-17A が早期の炎症反応誘導ならびに獲得免疫誘導の増強に重要な役割を担っているのではないかと我々は考えるに至った。

## 2. 研究の目的

結核菌感染における宿主応答の解明は、細胞外寄生性細菌を含め、他の病原微生物感染モデルでの宿主応答等との比較を容易にし、且つ共通点を見出せると考えている。一方、病原性微生物は非常に巧妙な仕組みを使って生体防御機構からエスケープしたり、あるいはそれを崩壊させようとする。そのビルレンス・ファクターをより詳細に追究する他の当該領域研究を理解することにより、感染症における免疫の分子基盤を

整理及び再構築でき、免疫制御による難治感染症への治療法の開発に繋がると考える。そこで本研究では、IL-17A を共通な要素とするサイトカインネットワークによる免疫制御および感染防御機構を解明することを目的とした。

IL-17A は、自己免疫疾患、接触性過敏症や気道過敏症などの病態に深く関与していることが最近の話題になっている。一方、結核菌を含む細胞内寄生性細菌の感染症における IL-17A の防御機構の詳細は明らかになっていないが、これまでの情報を熟考してみると、IL-17A は感染早期の炎症反応誘導のみならず、獲得免疫誘導の増強に重要な役割を担っている可能性が非常に高いと思われ、再度 IL-17A を含めて感染防御に關わるサイトカイン・ネットワークを見直す必要があると思われる。IL-17A の誘導する分子とその機能を明確にすることは、IL-17 の結核菌感染防御誘導に対する影響とその作用機序を明確にすると考えられ、その詳細なサイトカイン・ネットワークと防御機構の解明を試みた。

## 3. 研究の方法

### (1)BCG 感染における IL-17A 産生細胞の同定およびその特性

*Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guerin (BCG)を C57BL/6 マウスに経気道感染させ、経時的に肺組織の IL-17A ならびに IL-17A 誘導に關与するサイトカインの発現を RT-PCR 法にて検討した。さらに IL-17A 産生細胞を同定するため、BCG 感染させたマウス脾細胞の各細胞分画の IL-17A 発現を real-time RT-PCR 法および細胞内サイトカイン染色法で調べた。また、IL-17A 産生誘導への IL-23 の関与を検討するために IL-12/23p40 欠損(KO)マウスに BCG を経気道感染させ、肺組織の IL-17 発現を調べた。IL-17A の感染防御への関与は、IL-17A KO マウスにおける BCG 感染後の IFN- $\gamma$  産生能および肺組織の病変形成を指標として検討した。

### (2)BCG 誘発性肉芽腫形成における IL-17A の関与

野生型 C57BL/6 および IL-17A KO マウスに BCG を経気道感染し、経時的に肺における肉芽腫の形成頻度とその構成細胞を Hematoxylin-Eosin(HE)染色法および免疫染色法で調べた。感染局所への細胞の集簇に重要であると考えられる細胞間接着分子(lymphocyte function associated antigen-1; LFA-1 および intracellular adhesion molecule 1; ICAM-1)の発現を real-time PCR 法および免疫染色法で調べた。また、IL-17A 産生 TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞の肉芽腫形成への影響を把握する目的で、IL-17A KO マウスに野生型あるいは IL-17A KO マウス由来の TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞を移入し、肉芽腫の形態と組織病理解析を行った。さらに、IL-17A による細胞間接着分子の発現に、感染マクロファージと TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞の cell-to-cell contact に依存

する因子、あるいは TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞から分泌される IL-17A 以外の因子が必要なのか検討するため、各因子を抗体で中和することによる細胞間接着分子の発現への影響を調べた。

### (3) 結核菌感染に対する IL-17A の防御能

8 週齢の C57BL/6 および IL-17A KO マウスに  $1 \times 10^3$  cfu の *M. tuberculosis* H37Rv 株を経気道接種し、感染後経時的に解析を行った。また、BCG ワクチネーションにより Th17 細胞が誘導できるか否か、 $1 \times 10^5$  cfu の BCG をマウス足趾部に皮下接種し、4 週間後に  $1 \times 10^3$  cfu の *M. tuberculosis* H37Rv 株を経気道接種し、解析を行った。採取した感染肺の薄層切片を作製し、HE 染色ならびに検鏡を行った。また、感染肺のリンパ球を分離調整し、結核抗原特異的な IL-17A 産生誘導能をフローサイトメトリー (FCM) を用いて解析した。

## 4. 研究成果

### (1) 感染早期における IL-17A 産生細胞の同定およびその特性の解明

BCG 経気道感染後の肺では、IL-17A の発現が 1 日目より検出され、3~5 日目に最も強く認められた (図 1)。IL-23p19 が感染 1 日目で一過性に強く発現され、また BCG 感染後の IL-17A 発現が、IL-12/23p40 KO マウスで顕著に抑制されたことから、BCG 感染において IL-23 が IL-17A 産生を誘導する上流因子であることが明らかになった。一方、CD4<sup>+</sup>CD8<sup>-</sup>の表面形質を示す細胞分画で強い IL-17A の発現が認められ、それは TCR C $\delta$  KO マウスで顕著に低減したことから、感染早期の IL-17A 産生 T 細胞は主に TCR  $\gamma\delta^+$  T 細胞であることが示唆された (図 2)。さらに、BCG 感染

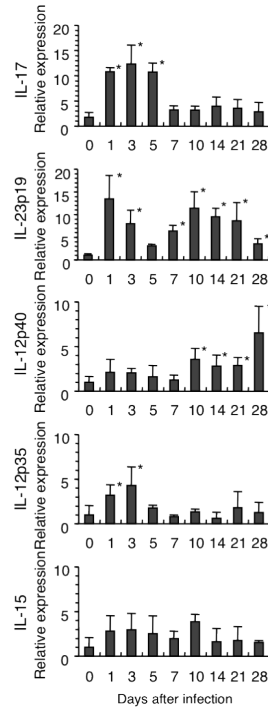


図1. BCG感染における肺組織でのIL-17Aおよびその誘導サイトカインの発現。

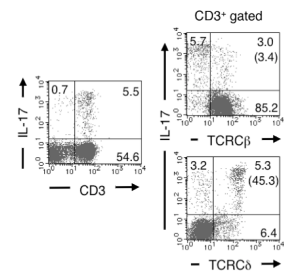


図2. BCG感染した肺組織におけるIL-17A産生T細胞の同定

IL-17A KO マウスにおいて肺浸潤 T 細胞のマイコバクテリア抗原特異的 IFN- $\gamma$  産生能がコントロールマウスに比べ低いこと、遅延型過敏

(DTH)反応も低下していること、肺病変部へのリンパ球浸潤が弱いことなどから、IL-17A が感染防御獲得免疫の誘導に強く関与していることが示唆された (図 3)。未だ、結核菌を含む細胞内寄生性細菌の感染症における IL-17A の関与する詳細な生体防御メカニズムは明瞭になっていないが、これまでの情報を熟考すると、IL-17A が早期の炎症反応誘導のみならず、獲得免疫誘導の増強に重要な役割を担っていると考えられた。

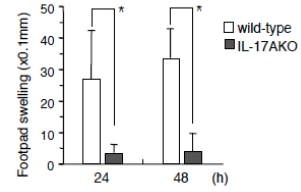


図3. BCG感染マウスにおける抗原特異的遅延型過敏(DTH)反応。

### (2) BCG 誘発性肉芽腫形成における IL-17 産生 TCR $\gamma\delta^+$ T 細胞の関与

BCG 感染肺において、IL-17A KO マウスの肉芽腫を観察すると、野生型マウスに比べ明らかにその形成頻度が弱く、感染肺の組織切片をチール・ネルゼン染色し、菌の局在を確認したところ、IL-17A KO マウスでは菌が散在していることが明らかになった (図 4)。IL-17A KO マウスでは、肉芽腫を構成するべきマクロファージおよび T 細胞の菌局在部への集簇が不完全

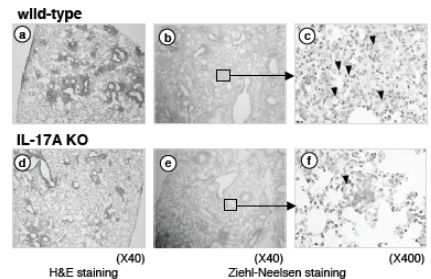


図4. BCG感染IL-17A KOマウスの肺組織における菌の局在。

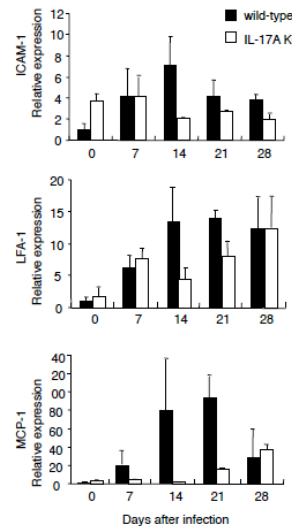


図5. BCG感染肺における細胞接着因子および単球走化性因子発現へのIL-17Aの関与。

であることも明らかになった。同時に、細胞間接着分子 (ICAM-1、LFA-1 など) や単球走化性因子である MCP-1 の発現を比較検討した。感染

14日目において、ICAM-1、LFA-1ならびにMCP-1の発現が野生型マウスに比べてIL-17A KOマウスで有意に低く、感染局所への集簇に関するこれらの因子の誘導にIL-17Aが関与している可能性が示唆

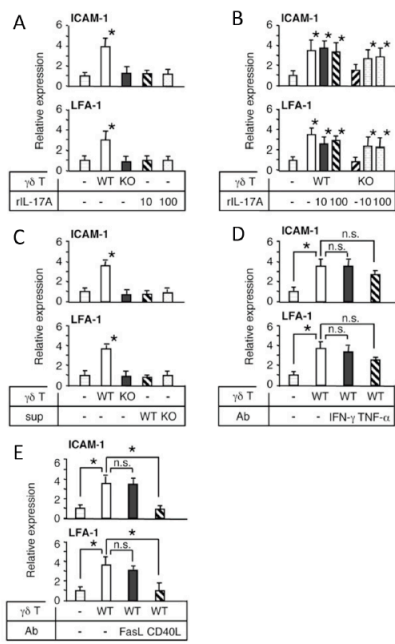


図6. BCG感染肺における細胞間接着分子発現誘導因子の検索

された(図5)。宿主側からの立場でこの肉芽腫形成の意義を考えると、感染した細胞内寄生性細菌の封じ込めには理に適った生体防御機構であると考えられた。さらに、IL-17A KOマウスに野生型マウスのTCR  $\gamma\delta^+$ および  $\gamma\delta^+$  T細胞を移入することにより肉芽腫形成は野生型とほぼ同等レベルになった。また、細胞間接着分子の発現への分泌因子の関与を検討するため、感染マクロファージとTCR  $\gamma\delta^+$  T細胞を共培養して得られた上清を感染マクロファージに添加して細胞間接着分子の発現を調べた結果、それらの発現増強は認められなかった。また、抗IFN- $\gamma$ および抗TNF- $\alpha$ 抗体による中和処理においても細胞間接着分子の発現誘導は抑制されなかった。一方、TCR  $\gamma\delta^+$  T細胞の細胞表面分子であるFas ligandあるいはCD40Lを中和抗体で処理したところ、CD40Lの中和処理においてのみ、接着分子の発現が著しく低下した。これらの結果から、TCR  $\gamma\delta^+$  T細胞の産生するIL-17Aに依存したLFA-1およびICAM-1の発現増強には感染マクロファージとTCR  $\gamma\delta^+$  T細胞のCD40/CD40Lを介した相互作用が必要であることが示唆された。以上のことから、マイコバクテリア感染肺において、IL-17A産生TCR  $\gamma\delta^+$  T細胞が細胞間接着分子の発現を制御し、感染局所での肉芽腫形成を誘導する役割を担っていると考えられた(図6)。

### (3) *M. tuberculosis* 感染におけるIL-17Aの防御機構の解明

C57BL/6およびIL-17A KOマウスに*M. tuberculosis*を経気道感染し、生存率を比較した。その結果、IL-17A KOマウスは著しい生存率の低下を示した(図7)。また、各臓器(肺、肝臓及

び脾臓)の菌の排除能を比較したところ、IL-17A KOマウスは野生型マウスに比べ有意に臓器内菌数が増加していた(図8)。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、BCG感染同様、IL-17Aが欠損した状態では肉芽腫形成が不完全になることが確認された。一方、BCGワクチネーションによる結核菌抗原特異的なTh17の誘導をIL-17Aの発現量を指標に調べた結果、BCGワクチネーション後、Th17が誘導されることはなく、IL-17A産生TCR  $\gamma\delta^+$  T細胞が長期に渡りIL-17Aを産生維持していることが明らかになった(図9)。以上のことから、BCG感染モデルで認められた結果は結核菌感染においても反映され、細胞内寄生性細菌感染という特殊な環境下ではTCR  $\gamma\delta^+$  T細胞から産生されるIL-17Aが重要な役割を担っていると考えられた(図10)。

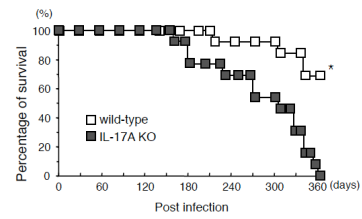


図7. 結核菌感染マウスにおける生存率。

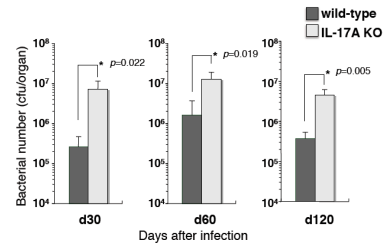


図8. 結核感染肺における菌の排除能。

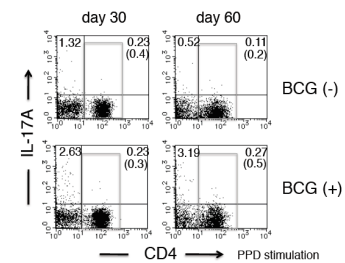


図9. BCGワクチネーションによるTh17応答の誘導能

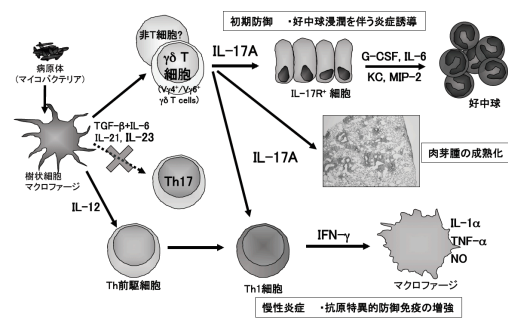


図10. マイコバクテリア感染肺におけるIL-17Aの役割

### 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7件)

① Umemura, M.: Response to Comment on

“Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung” *J. Immunol.*, 185(4):1991-1992, 2010. (査読有)

- ② Okamoto, Y., Umemura, M., Yahagi, A., *et al.*: Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. *J. Immunol.*, 184(8):4414-4422, 2010. (査読有)
- ③ Yahagi, A., Umemura, M., Tamura, T., *et al.*: Suppressed induction of mycobacterial antigen-specific Th1-type CD4<sup>+</sup> T cells in the lung after pulmonary mycobacterial infection. *International Immunology*, 22(4):307-318, 2010. (査読有)
- ④ Begum, D., Umemura, M., Yahagi, A., *et al.*: Accelerated induction of mycobacterial antigen-specific CD8<sup>+</sup> T cells in the *Mycobacterium tuberculosis*-infected lung by subcutaneous vaccination with *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin. *Immunology*, 128:556-563, 2009. (査読有)
- ⑤ Hamada, S., Umemura, M., Shiono, T., *et al.*: IL-17A produced by  $\gamma\delta$  T cells plays a critical role in innate immunity against *Listeria monocytogenes* infection in the liver. *J. Immunol.*, 181(5):3456-3463, 2008. (査読有)
- ⑥ Hamada, S., Umemura, M., Shiono, T., *et al.*: Importance of murine V $\gamma$ 1<sup>+</sup>  $\gamma\delta$  T cells expressing interferon- $\gamma$  and interleukin-17A in innate protection against *Listeria monocytogenes* infection. *Immunology*, 125(2):170-177, 2008. (査読有)
- ⑦ Kohama, K., Umemura, M., Okamoto, Y., *et al.*: Mucosal immunization with recombinant heparin-binding haemagglutinin adhesin suppresses extrapulmonary dissemination of *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guérin (BCG) in infected mice. *Vaccine*, 26(7):924-932, 2008. (査読有)

[学会発表] (計 26 件)

- ① 沖田大和, 梅村正幸, 浜田聡, 他「*Listeria monocytogenes* 感染により誘導される interleukin (IL)-17A 産生 T 細胞レセプター (TCR)  $\gamma\delta$  型 T 細胞の機能発現とその制御」(第 63 回日本細菌学会九州支部総会, 宮崎, 2010/09/03-04)
- ② 梅村正幸, 岡本祐子, 矢作綾野, 他「マイコバクテリア感染肺における IL-17A 依存性肉芽腫形成での CD40/CD40L の関与」(第 63 回日本細菌学会九州支部総会, 宮崎, 2010/09/03-04)
- ③ Yahagi, A., Umemura, M., Tamura, T. *et al.*: Suppressed induction of mycobacterial antigen-specific Th1-type CD4<sup>+</sup> T cells in the lung after pulmonary mycobacterial infection. (14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010/08/25)
- ④ Umemura, M., Okamoto-Yoshida, Y., Yahagi,

A. *et al.*: Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. (14<sup>th</sup> International Congress of Immunology, Kobe, Japan, 2010/08/25)

- ⑤ 矢作綾野, 岡本祐子, 梅村正幸, 他「結核菌感染における IL-17A の防御免疫の重要性」(第 7 回日本病理学会カンファレンス, 岡山, 2010/08/06-07)
- ⑥ 梅村正幸, 岡本祐子, 矢作綾野, 他「マイコバクテリア感染肺における IL-17A 依存性肉芽腫形成メカニズムの解析」(第 21 回日本生体防御学会学術総会, 仙台, 2010/07/22-24)
- ⑦ 梅村正幸, 矢作綾野, 岡本祐子, 他「結核菌感染症における IL-17A 産生 T 細胞の防御機構」(第 75 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 北九州市, 2010/06/25-26)
- ⑧ 松崎吾朗, 岡本祐子, 梅村正幸「結核菌肺感染に対する防御免疫におけるインターロイキン-17A (IL-17A) の役割」(第 85 回日本結核病学会総会, 京都, 2010/05/20-21)
- ⑨ Umemura, M., Okamoto, Y., Yahagi, A. *et al.*: Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. (4<sup>th</sup>  $\gamma\delta$  T cell conference, Kiel Germany, 2010/05/19-22)
- ⑩ Yahagi, Y., Umemura, M., Tamura, T. *et al.*: The effect influence of CD11c<sup>+</sup> lung cells against in induction of pulmonary mycobacterial Ag-specific Th1 response in the lung. (第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 2009/12/02-04)
- ⑪ Okamoto, Y., Umemura, M., Yahagi, A. *et al.*: The mechanism of protective immunity by IL-17A-producing T cells against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection. (第 39 回日本免疫学会総会・学術集会, 大阪, 2009/12/02-04)
- ⑫ 松崎吾朗, 矢作綾野, 梅村正幸, 他「結核菌感染した肺における防御免疫誘導の制御機構」(第 50 回日本熱帯医学会・総会, 沖縄, 2009/10/22-23)
- ⑬ 梅村正幸, 岡本祐子, 矢作綾野, 他「*Mycobacterium tuberculosis* 感染に対する IL-17 産生 TCR  $\gamma\delta$  型 T 細胞の重要性」(第 62 回日本細菌学会九州支部総会, 佐賀, 2009/09/04-05)
- ⑭ 矢作綾野, Mst. Dilara Begum, 梅村正幸, 他「*Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) 感染肺への Mtb 抗原特異的 CD8<sup>+</sup> T 細胞誘導に対する BCG 接種の効果の検討」(第 20 回日本生体防御学会学術総会, 東京, 2009/07/25-26)
- ⑮ 岡本祐子, 梅村正幸, 矢作綾野, 他「*Mycobacterium tuberculosis* 感染に対する IL-17 産生 T 細胞の防御機構の解明」(第 20 回日本生体防御学会学術総会, 東京, 2009/07/25-26)
- ⑯ 梅村正幸, 塩野健, 浜田聡, 他「*Listeria monocytogenes* 感染に対する獲得免疫にお

ける IL-17A の役割」(第 74 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 京都, 2009/06/26-27)

- ⑬ Shiono, T., Umemura, M., Hamado, S. *et al.*: Interleukin (IL)-17 supports acquired immunity against *Listeria monocytogenes* (Lm) infection. (第 82 回日本細菌学会総会, 名古屋, 2009/03/12-14)
- ⑭ Umemura, M., Yahagi, A., Okamoto, Y. *et al.*: IL-17 is an indispensable component of protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* infection. (第 82 回日本細菌学会総会, 名古屋, 2009/03/12-14)
- ⑮ Umemura, M., Yahagi, A., Okamoto, Y. *et al.*: Th17 is dispensable but  $\gamma\delta$  T cells are important in IL-17-mediated protection against *Mycobacterium tuberculosis* infection in the lung. (第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2008/12/01-03)
- ⑯ Yahagi, A., Dilara Mst. Begum, Umemura, M. *et al.*: Delayed induction and vaccine-induced acceleration of *Mycobacterium tuberculosis* (*M.tb*)-specific CD8<sup>+</sup> T cells in the *M.tb*-infected lung detected by an MHC class I-Mtb32 peptide pentamer. (第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2008/12/01-03)
- ⑰ Okamoto, Y., Umemura, M., Yahagi, A. *et al.*: Role of IL-17 producing  $\gamma\delta$  T cells in the granuloma formation in the lung during mycobacterial infection. (第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 京都, 2008/12/01-03)
- ⑱ 梅村正幸, 岡本祐子, 矢作綾野, 他「IL-17 産生 TCR  $\gamma\delta$  型 T 細胞の BCG 感染による肺肉芽腫形成への影響」(第 61 回日本細菌学会九州支部総会, 熊本, 2008/10/03-04)
- ⑳ 黛宏和, 稲垣匡子, 梅村正幸, 他「*Salmonella enterica* serovar Typhimurium の腸管感染により誘導される腸管 T 細胞のサイトカイン発現の解析」(第 61 回日本細菌学会九州支部総会, 熊本, 2008/10/03-04)
- ㉑ 塩野健, 浜田聡, 梅村正幸, 他「*Listeria monocytogenes* 感染に対する獲得免疫応答にインターロイキン-17 は関与しない」(第 61 回日本細菌学会九州支部総会, 熊本, 2008/10/03-04)
- ㉒ 浜田聡, 梅村正幸, 塩野健, 他「*Listeria monocytogenes* 感染に対する  $V\gamma 1^+$   $\gamma\delta$  T 細胞の感染防御機構」(第 19 回日本生体防御学会総会, 札幌, 2008/07/10-12)
- ㉓ 梅村正幸, 岡本祐子, 矢作綾野, 他「BCG 誘発性肺肉芽腫形成における IL-17 産生 TcR  $\gamma\delta$  型 T 細胞の関与」(JCS2008 Joint Conference in Sapporo 2008, 札幌, 2008/07/10-12)

[図書] (計 5 件)

- ① 梅村正幸, 松崎吾朗「Th17 細胞と感染免疫応答」, 科学評論社, 呼吸器内科, 19(1): 77-87, 2011.
- ② 梅村正幸, 松崎吾朗「細菌感染防御における IL-17 産生性 T 細胞の役割」, 北隆館/ニューサイエンス社, Medical Science Digest, 36(2):25(676)-28(679), 2010.

- ③ 松崎吾朗, 梅村正幸「感染症における IL-17 の役割」, 先端医学社, 炎症と免疫, 17(1):35-39, 2009.
- ④ 松崎吾朗, 梅村正幸「感染症に対するインターロイキン(IL)-17 の防御機能」, 医薬ジャーナル社, 化学療法の領域, 24(9):70-74, 2008.
- ⑤ 梅村正幸, 松崎吾朗「IL-17 産生細胞による細菌感染防御機構」, 医歯薬出版, 医学のあゆみ, 226(4):295-299, 2008.
- ⑥ 梅村正幸, 松崎吾朗「マイコバクテリアに対する感染制御」, 医薬の門社, 感染・炎症・免疫, 38 (2):94-105, 2008.

[その他]

研究会(講演・シンポジウム)等

- ① 梅村正幸「Mycobacteria 感染における interleukin(IL)-17A の防御機構」(第 189 回川崎医学会講演会, 倉敷, 2010/08/01, 招待講演)
- ② 矢作綾野, 梅村正幸, 田村敏生, 他「マイコバクテリア抗原特異的 Th1 型免疫応答遅延メカニズムの検討」(第 8 回感染症沖縄フォーラム, 沖縄, 2010/02/11-13)
- ③ 岡本祐子, 梅村正幸, 矢作綾野, 他「結核菌感染における IL-17A の防御機構の解明」(第 8 回感染症沖縄フォーラム, 沖縄, 2010/02/11-13)
- ④ 梅村正幸「マイコバクテリア感染における Interleukin-17A の防御機構」(平成 21 年度ハンセン研学会友会セミナー, 東京, 2010/01/29, 招待講演)
- ⑤ 梅村正幸「マイコバクテリア感染におけるインターロイキン 17 の防御機構」(沖縄感染免疫シンポジウム 2009, 沖縄, 2009/11/13)
- ⑥ 岡本祐子, 梅村正幸, 矢作綾野, 他「BCG 感染肺の肉芽腫形成に関与する IL-17 の作用機序の解明」(第 7 回感染症沖縄フォーラム, 沖縄, 2009/02/12-14)
- ⑦ 矢作綾野, Dilara Mst. Begum, 梅村正幸, 他「結核菌肺感染における結核菌抗原特異的 CD8<sup>+</sup> T 細胞誘導の遅延と BCG ワクチンによる誘導増強」(第 7 回感染症沖縄フォーラム, 沖縄, 2009/02/12-14)
- ⑧ 塩野健, 浜田聡, 梅村正幸, 他「*Listeria monocytogenes* 感染に対する獲得免疫応答における Interleukin-17 の役割」(第 7 回感染症沖縄フォーラム, 沖縄, 2009/02/12-14)
- ⑨ 平成 20 年度日本生体防御学会奨励賞 受賞 (札幌, 2008/07/12)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

梅村 正幸 (MEMURA MASAYUKI)  
琉球大学・熱帯生物圏研究センター・助教  
研究者番号: 90359985

### (2) 研究分担者

松崎 吾朗 (MATSUZAKI GORO)  
琉球大学・熱帯生物圏研究センター・教授  
研究者番号: 30229455