

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590571

研究課題名(和文) 結核菌感染における IL - 17 A 依存性成熟肉芽腫形成の分子メカニズム解析

研究課題名(英文) IL-17-mediated regulation of a granuloma formation in 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) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：IL-17ファミリーの中でもIL-17Aと相同性が高く、共通の受容体を用いるIL-17Fが粘膜組織における感染防御に深く関与することが近年報告された。しかし、肺におけるIL-17Fの関与は明らかになっていない。そこで、結核菌感染肺におけるIL-17Fの関与を検討した。IL-17Fは結核菌感染肺では肉芽腫の周辺のII型肺胞上皮細胞で強く発現され、感染早期の防御免疫に参加するものと推定された。すなわち、感染早期では肉芽腫近位のIL-17Fが肉芽腫成熟を誘導するが、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の影響が減弱すると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The IL-17 cytokine family is comprised of six members, IL-17A to F. Both IL-17A and IL-17F have been considered to be linked to various diseases. However, the involvement of IL-17F in mycobacterial infection is unknown. In this study, a possible role of IL-17F in the course of pulmonary mycobacterial infection was investigated.

IL-17A producing cells are detected in a population of T cells. However, IL-17F producing cells were hardly detected in lymphocytes. We found that majority of IL-17F producing cells were the alveolar epithelial cells.

Our results suggest that IL-17F expressed by alveolar epithelial cells support mature granuloma formation at an early stage of pulmonary mycobacterial infection, its contribution decreases at a chronic infection stage possibly because the expansion of granuloma forces the IL-17F-producing epithelial cells away from the center of granulomas.

研究分野：感染免疫学

キーワード：結核 肉芽腫 IL-17A IL-17F

1. 研究開始当初の背景

結核は世界中で毎年約 880 万人の新規患者の発生が認められる。我が国では約 20 人/10 万人の新規罹患率が報告されており、世界的には中程度発症国となっている。さらに、多剤耐性結核菌の出現や免疫不全患者での重複感染の併発により社会的問題である。結核は人から人へ空気感染する疾患であるために、対策にはワクチンが必須となる。現行の結核に対する唯一のワクチンは BCG ワクチンのみである。BCG は長期に渡って使用され、小児の結核性髄膜炎ならびに粟粒結核に対しては 70% 以上の防御効果を示しているが、成人の肺結核に対しての予防効果が認められていない。これらのことから、新規ワクチン開発は急務であり、わが国はもとより、世界的な重要課題でもある。

肺結核に対する感染防御免疫には Th1 細胞や細胞傷害性 T 細胞からの IFN- γ 産生を主体とした免疫応答が重要であることが知られている。しかしながら、結核菌に感染した肺の感染防御 T 細胞誘導の経過と機能分化の制御機構の詳細は不明である。一方、肺内上皮細胞のバリアによる病原体侵入防御等の特殊性があることが知られている。また、肺において恒常的に産生の認められる抑制性サイトカインが免疫応答誘導の制御を抑制する可能性が考えられる。結核菌肺感染における肺免疫応答制御を解明することは、肺結核に有効なワクチン開発に重要であると考えた。

2. 研究の目的

マウスの結核菌肺感染モデルの解析結果から、これまでに感染防御の重要性が認知されていた IFN- γ のみでなく、感染局所への IFN- γ 産生細胞の誘導に働く interleukin (IL)-17A も必須であることが明らかにしてきた。この結果から、IL-17A あるいはこれと関連したサイトカインを産生する細胞の存在も結核に対する防御免疫の指標として重要な可能性が示唆され、またこれを用いた末梢 T 細胞の機能解析が有効な抗結核ワクチンの指標にもなるものと考えられる。この基盤的情報と既存のワクチン技術を基に、肺結核に対して適切な免疫応答を誘導する方法論を動物実験系を用いて確立することを目指す。最初のアプローチとして、呼吸器系臓器に直接的に結核菌抗原特異的免疫応答を誘導する方法論の確立を試みた。結核菌の菌体表層に発現する主要なタンパク抗原の一つであるヘパリン結合ヘマグルチニン抗原(HBHA)をワクチン抗原として選択し、結核に対する感染防御免疫を肺に誘導するために経鼻的に抗原を接種した。結核菌は、マクロファージの食胞内に寄生することにより、肺における初期感染を成立させる。これに対して宿主の免疫系は、マクロファージの活性化と集簇、細胞性免疫を司る Th1 細胞の局所への誘導により、結核菌の殺菌と封じ込めを強化する。現在までに HBHA による経鼻ワクチン接種

において、体液性免疫応答としての高い抗結核菌免疫応答の誘導に成功していることから、細胞性免疫応答にも繋がる結核菌抗原を検討することにより、より効果的な抗結核ワクチンが開発される可能性が期待される。

一方、これまでに我々は、炎症性サイトカインとして知られる IL-17A に注目し、その細胞内寄生性細菌に対する防御としての IL-17A の重要性を見出し報告している。すなわち、IL-17A は単に炎症のメディエーターであるだけでなく、炎症のような自然免疫応答から抗原特異的な細胞性および液性獲得免疫まで、広範な免疫応答を制御する機能を有するということである。これまでの研究過程において、結核菌を経気道感染させた IL-17A 遺伝子欠損(KO)マウスの肺組織では正常マウスに比べて肉芽腫の形成が軽減されていることを見出している。このことは結核菌感染における防御機構のひとつである肉芽腫の形成、成熟ならびにその維持に IL-17A が深く関与していることを意味する。そこで本研究は、IL-17A の肺内での肉芽腫誘導に対する影響とその作用機序について考察する。

さらに、IL-17 サイトカイン・ファミリーの一つである IL-17F が IL-17A 同様注目されている。IL-17F は、IL-17A とアミノ酸レベルで最も相同性が高く、共通の受容体を利用することから、両者は炎症性疾患に対して同等に働くものと考えられてきた。しかし近年、*Citrobacter rodentium* や *Staphylococcus aureus* の感染モデルでは IL-17A よりもむしろ IL-17F の方が感染防御に強く働くことが報告された。我々の *M. bovis* BCG の経気道感染モデルを用いた予備実験においても IL-17A のみならず、IL-17F も肺組織から産生されたことより、IL-17A および IL-17F が感染防御に深く関与している可能性があるが、感染肺における IL-17F による免疫応答誘導制御機構は全く不明である。そこで、結核菌感染における IL-17F の関与を遺伝子欠損マウスを用いて検証し、肉芽腫形成段階における病理組織学的解析を行う。

3. 研究の方法

(1) IL-17A を利用した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の検討

8-12 週齢雌の野生型 C57BL/6 マウスに heparin-binding hemagglutinin adhesin (HBHA) およびコレラ毒素(CT)を経鼻投与(1 回/週 x4 週)した後に肺での Th1 および Th17 型免疫応答を各々 IFN- γ および IL-17A の産生量を ELISA 法で調べた。ついで、Th1 型免疫応答を誘導しうる *Mycobacterium bovis* Bcille de Calmette et Guérin (BCG) を経皮接種し、さらに HBHA+CT を経鼻接種した後、*M. tuberculosis* H37Rv を肺に経気道感染させ、肺結核初期における臓器内の菌数を測定した。また、HBHA+CT 処理を加えた BCG ワクチン接種による肺の組織傷害は組織病理学的

解析を行った。

(2)IL-17A 依存性肉芽腫形成に關与する候補遺伝子の検索

8-12 週齡雌 C57BL/6 マウスおよび IL-17A KO マウスに *M. bovis* BCG を経気道的に 5×10^6 cfu 接種し、接種後 14 日および 28 日目に肺組織を採取した。採取した肺の一部は 10% ホルマリン固定ならびにパラフィン包埋を行った後、薄層切片を作製した。組織学的觀察はヘマトキシリン&エオジン(HE)染色を行い、菌の局在性はチール・ネールゼン(ZN)染色法で確認した。同時に、肺ホモジネートから total RNA を精製し、cDNA に合成した後、real-time RT-PCR 法を用いて細胞間接着分子や細胞走化性分子の発現レベルを測定した。次いで、組織病理解析および既知の遺伝子発現に IL-17A 依存性かつ顕著な表現型を示した群を選択し、DNA マイクロアレイ解析に供した。供試サンプルはバイオアナライザで品質チェックした RNA を用い、Cyanine3 のラベル化(1色法)ハイブリダイゼーションを行った後、マイクロアレイをスキャニングし、データを抽出した。データ解析は Gene Spring GX を用いた。

マイクロアレイ解析により両マウス間で発現レベルの異なる遺伝子候補を検索し、そのうち肉芽腫形成に關与する遺伝子については、再現性を得るために real-time RT-PCR 法を用いて検証した。

(3)結核菌慢性感染における IL-17F の防御機構の解析

1×10^3 cfu の *M. tuberculosis* H37Rv 株を野生型(C57BL/6)、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。同時に、結核菌感染における肉芽腫形成への IL-17F の關与は、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(IFN- γ 、TNF- α)の発現および産生能を real-time RT-PCR 法および ELISA 法により検討した。また、感染肺における IL-17F 産生細胞を同定するため、BCG 感染 28 日目の肺組織からリンパ球を調整し、フローサイトメトリー(FCM)による解析ならびに肺組織の凍結切片を作製し、蛍光免疫染色法を試みた。

なお、本研究で行われる遺伝子組換え生物等使用実験は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物多様性の確保に関する法律」およびこれに關係する施行規則並びに省令に従って計画され、琉球大学遺伝子組換え生物等使用安全管理規則の定めるところによって安全委員会の認可を受けたのちに実施された。また、本研究での動物使用実験については、琉球大学動物実験委員会に研究計画の審査を受け、動物実験における生命倫理に適合することを承認された後に行なわれた。

4. 研究成果

(1) IL-17A を利用した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の検討

呼吸器系臓器に直接的に結核菌抗原特異的免疫応答を誘導する方法を検討してきた。結核菌の菌体表層に発現する主要なタンパク抗原の一つである HBHA をワクチン抗原として選択し、結核に対する感染防御免疫を肺に誘導するために経鼻的に抗原を接種した。また、肺で有効に作用して免疫応答を増強することが知られるアジュバントとして CT を用いた。HBHA+CT 経鼻ワクチン接種したマウスより分離した肺浸潤リンパ球が炎症性サイトカイン IL-17A を産生することから、IL-17A に依存した Th1 細胞の肺への動員を増強する可能性が考えられた。そこで、BCG 皮下接種で前もって末梢にマイコバクテリア抗原特異的 Th1 細胞を誘導したマウスに、さらに HBHA+CT 経鼻免疫を施して肺に Th17 細胞を誘導した。このマウスの肺に結核菌を接種すると、感染 2 週目の肺内菌数が BCG 単独ワクチン接種マウスと比較して有意に低下したが、肺組織像では明瞭な炎症性の肺組織傷害は認められず、有効性が確認された。以上の結果から、肺への結核菌抗原特異的 Th17 細胞を誘導することにより、BCG ワクチンの肺結核抑制効果が増強する可能性が示唆された。

(2)IL-17A 依存性肉芽腫形成に關与する候補遺伝子の検索

結核菌感染により形成される肉芽腫は、病原菌の他臓器への播種を防ぐという観点からも重要な生体防御機構のひとつと考えられる。結核菌感染における肺組織での IL-17A 依存性肉芽腫形成不全を明確化するため、野生型および IL-17A KO マウスに BCG(マイコバクテリアのプロトタイプとして使用)を経気道接種させた後に経時的に肺を採取し、肉芽腫の形成頻度とその構成細胞を HE 染色および ZN 染色法で調べた。肺組織の組織病理所見の比較では、BCG 感染により形成されるマクロファージ集簇を取り囲むリンパ球浸潤、すなわち肉芽腫の形成不全が IL-17A KO マウスで認められた。同時に、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(LFA-1 および ICAM-1)の発現を real-time RT-PCR 法で調べた結果、BCG 感染肺において、IL-17A KO マウスでは肉芽腫構成細胞の菌局在部への集簇が明らかに不完全であり、細胞間接着分子および単球走化性因子/CCL2 の発現も有意に低いことが明らかになった。次いで、DNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析の結果より、BCG 感染局所へのエフェクター細胞の動員に關与するケモカインレセプターとして、CCR5、CCR8、CCR9、CXCR6 などが IL-17A 依存的に発現上昇していることが明らかになった。

また、肉芽腫形成段階で重要な因子と考えられるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)のうち、MMP-2 や MMP-9 の活性化を誘導する MMP-13 の発現レベルの上昇が IL-17A KO マウスでは認められなかった。非常に興味深いことに、野生型マウスに BCG を接種させ、経時的に(0、1、3、5、7、10、14、21 および 28 日)感染肺を採取して、MMP-2 および MMP-9 の発現推移を real-time RT-PCR で確認したところ、MMP-9 よりも MMP-2 の方が発現レベルの顕著な増加が認められた。なお、その他の BCG 接種による IL-17A 依存的な遺伝子発現の変化は現在解析中である。

(3) 結核菌慢性感染における IL-17F の防御機構の解析

結核菌感染における慢性感染 60 日後の各臓器内(肺、肝臓および脾臓)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。また、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- γ および TNF- α 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、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、BCG を経気道感染させ、経時的に肺組織を採取し real-time RT-PCR で IL-17F 発現の動態を調べた結果、感染後 IL-17F の発現増強が認められた。BCG 感染 28 日目のリンパ球を調製し、FCM 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 産生は観察できなかった。このことから、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。そこで、肺組織切片を抗 IL-17F 抗体で染色したところ、肺上皮細胞から恒常的に産生している可能性が示唆された。現在、感染肺における IL-17F の局在性と肉芽腫形成に及ぼす影響を検討している。

近年注目されている炎症性サイトカインである IL-17A が結核菌感染における肉芽腫の成熟と維持に必須であることを見出している。これを手掛かりに、結核菌感染により誘導される肉芽腫形成に関与する分子メカニズムを解明するために、初期肉芽腫から成熟肉芽腫への移行時期の肺を経時的に採取し、野生型と IL-17A KO マウス間で遺伝子発現プロファイルをマイクロアレイ解析により検索を行った。その結果、IL-17A KO マウスでは細胞間接着分子以外に MMP の発現低下が認められた。また、IL-17A と相同性を有する IL-17F の抗結核応答機構を理解するために、結核菌慢性感染モデルを用いて解析を行った。IL-17F 産生細胞は、IL-17A 産生細胞

と異なることが示唆されたことから、両者の機能分担がその局在により規定される可能性が考えられた。

結核菌感染に対する感染防御に肉芽腫の形成が重要な役割を果たす。しかし、この肉芽腫の形成メカニズムについては不明な点が多い。今回の解析結果より、IL-17A が肉芽腫形成およびその防御効果に重要な役割を果たすこと、IL-17F と IL-17A の産生細胞が異なることが示唆されたことから、両者の機能分担がその局在により規定される可能性が考えられ、より効果的な抗結核ワクチンとして各々の炎症性サイトカインを人為的に操作出来るような性能を付加するワクチン・デザインを考慮したいと考えている。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 2 件)

Umemura, M. and Matsuzaki, G.: Innate and acquired immune responses to mycobacterial infections: involvement of IL-17A/IL-23 axis in protective immunity. *Jpn. J. Lepr.* 査読無, 82: 123-132, 2013.

Oshiro, K., Kohama, K., Umemura, M., Uyttenhove, C., Inagaki-Ohara, K., Arakawa, T., Harada, H., Nakae, S., Iwakura, Y., Nishimaki, T., Matsuzaki, G.: Interleukin-17A is involved in enhancement of tumor progression in murine intestine. *Immunobiology* 査読有, 217: 54-60, 2012.

〔学会発表〕(計 4 4 件)

- (1) 梅村正幸ら、マイコバクテリア感染における IL-17F 産生細胞の同定, 第 87 回日本細菌学会総会, 長良川国際会議場, 岐阜県岐阜市, 2015/03/26~28.
- (2) 山崎雅俊, 梅村正幸ら、マイコバクテリア感染肺への CD4⁺ T 細胞の動員に関与するケカイン/ケカインレプターの同定, 第 87 回日本細菌学会総会, 長良川国際会議場, 岐阜県岐阜市, 2015/03/26~28.
- (3) 梅村正幸ら、マイコバクテリア感染におけるインターロイキン(IL)-33 の関与, 第 85 回実験結核研究会, 長崎フットボール, 長崎県長崎市, 2015/03/26.
- (4) Tamura T., Umemura M. *et al.*, Effect of Peptide-25 on the induction of functional activation of cytotoxic T lymphocytes. 第 43 回日本免疫学会学術集会, 京都国際会議場, 京都府京都市, 2014.12.10~12.
- (5) Umemura M. *et al.*, Involvement of IL-33 in the protective immunity against lung mycobacterial infection. 第 43 回日本免疫学会学術集会, 京都国際会議場, 京都府京都市, 2014.12.10~12.
- (6) 梅村正幸, 結核肺感染における interleukine-17 の関与とその応用, 第 10 回 霊長類医科学フォーラム~先端医学研究の現状, 文部科学省研究交流センター, 茨城県つくば市, 2014/11/13.

- (7) 福井雅之, 梅村正幸ら, マイコバクテリア感染早期におけるインターロイキン(IL)-33の防御効果, 第67回日本細菌学会九州支部総会, 城山観光ホテル, 鹿児島県鹿児島市, 2014/09/05~06.
- (8) 梅村正幸ら, マイコバクテリア感染におけるIL-17サイトカインファミリーの防御能, 第67回日本細菌学会九州支部総会, 城山観光ホテル, 鹿児島県鹿児島市, 2014/09/05~06.
- (9) 福井雅之, 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, 第25回日本生体防御学会学術総会, 東北大学片平さくらホール, 宮城県仙台市, 2014.07.09-11.
- (10) 松崎吾朗ら, IL-22が誘導するヒトPhospholipase A2 Group IIA (PLA2G2A)による*Listeria monocytogenes*感染防御, 第25回日本生体防御学会学術総会, 東北大学片平さくらホール, 宮城県仙台市, 2014.07.09-11.
- (11) 梅村正幸ら, IL-33のマイコバクテリア感染防御免疫に対する増強効果, 第25回日本生体防御学会学術総会, 東北大学片平さくらホール, 宮城県仙台市, 2014.07.09-11.
- (12) 梅村正幸ら, マイコバクテリア感染肺におけるIL-33の防御機構, 第79回日本インターフェロンサイトカイン学会学術集会, 北海道大学医学部学友会館フラテホール, 北海道札幌市, 2014.06.19~20.
- (13) 梅村正幸, 結核菌感染における肉芽腫形成および成熟に関与するサイトカイン~特にIL-17サイトカインファミリーを中心として, 第89回日本結核病学会総会, 長良川国際会議場, 岐阜県岐阜市, 2014/05/09~10.
- (14) Umemura M. *et al.*, Role of IL-17 in chronic pulmonary mycobacterial infection. IMMUNOLOGY 2014TM AAI Annual Meeting, The David L. Lawrence Convention Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, 2014/05/02-06.
- (15) Fukui M., Umemura M. *et al.*, Combined vaccination of subcutaneous BCG and intranasal HBHA with cholera toxin enhances early protective immunity against pulmonary *M. tuberculosis* infection. IMMUNOLOGY 2014TM AAI Annual Meeting, The David L. Lawrence Convention Center, Pittsburgh, Pennsylvania, USA, 2014/05/02~06.
- (16) Umemura M. *et al.*, Characterization and localization of IL-17F-producing cells during mycobacterial infection. 第87回日本細菌学会総会, タワ-ホール船堀, 東京都江戸川区, 2014/03/26~28.
- (17) Tamura T., Umemura M. *et al.*, Effect of Peptide-25 on the induction of functional activation of cytotoxic T lymphocytes. 第87回日本細菌学会総会, タワ-ホール船堀, 東京都江戸川区, 2014/03/26~28.
- (18) Matsuzaki G. *et al.*, Innate protective immunity of non-hematopoietic cells against *Listeria monocytogenes* infection induced by IL-17 and IL-22. The 12th Japan-Korea International Symposium on Microbiology (XII-JKISM), Tower Hall Funabori, Tokyo Japan, 2014/03/24~25.
- (19) Umemura M. *et al.*, Identification of IL-17F-producing cells during mycobacterial infection. 第42回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ国際会議場, 千葉県千葉市, 2013/12/11~13.
- (20) Fukui M., Umemura M. *et al.*, Induction of early immunity against pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice by combination of BCG priming vaccine and boosting micosal vaccine with a recombinant mycobacterial antigen. 第42回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ国際会議場, 千葉県千葉市, 2013/12/11~13.
- (21) Matsuzaki G. *et al.*, Mechanism of interleukin (IL)-17A-mediated enhancement of protective immunity against *Listeria monocytogenes* infection. 15th International Congress of Immunology, Milan Italy, 2013/08/22~27.
- (22) 梅村正幸, 結核菌感染におけるIL-17ファミリーサイトカインの役割. 沖縄感染免疫シンポジウム2013, 琉球大学分子生命科学研究所施設 沖縄県西原町, 2013/07/31.
- (23) 梅村正幸ら, マイコバクテリア感染肺におけるIL-17F産生細胞の同定とその局在性. 第24回日本生体防御学会学術集会, くまもと森都心プラザ, 熊本県熊本市, 2013/07/10~12.
- (24) 梅村正幸, マイコバクテリア感染に対するIL-17A産生T細胞の防御機構の解明. 第86回日本ハセン病学会学術大会, 大宮ソニックシティ国際会議室, 埼玉県さいたま市, 2013/05/30~31.
- (25) Umemura M. *et al.*, Role of interleukin-17F in pulmonary mycobacterial infection. 第78回日本インターフェロンサイトカイン学会/第21回マクロファージ分子細胞生物学国際シンポジウム合同学術集会, 都市センターホテル, 東京千代田区, 2013/05/20~21.
- (26) Umemura M. *et al.*, Involvement of IL-17A-producing TCR $\gamma\delta$ T cells in late protective immunity against pulmonary mycobacterial infection. IMMUNOLOGY 2013TM, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA, 2013/05/03-07.
- (27) Fukui M., Umemura M. *et al.*, Role of ROS accumulation, caspase 8 activation, and autophagy induction. IMMUNOLOGY 2013TM, Hawaii Convention Center, Honolulu, Hawaii, USA, 2013/05/03-07.
- (28) 梅村正幸ら, 結核菌慢性感染におけるインターロイキン(IL)-17Fの関与. 第83回実験結核研究会, 幕張メッセ国際会議場, 千葉県千葉市, 2013/03/27.
- (29) Umemura M. *et al.*, Role of IL-17F in protective immunity at earlier stage of chronic pulmonary mycobacterial infection. 第86回日本細菌学会総会, 幕張メッセ国際会議場, 千葉県千葉市, 2013/03/18~20.

- (30) Umemura M. et al., Role of IL-17F in chronic pulmonary mycobacterial infection. 第 41 回日本免疫学会学術集会, 神戸国際会議場, 兵庫県神戸市, 2012/12/05~08.
- (31) 梅村正幸ら, 結核菌感染肺における IL-17F の防御能. 第 23 回日本生体防御学会学術総会, 品川区総合区民会館, 東京都品川区, 2012/07/09~11.
- (32) 梅村正幸ら, 結核菌に対する感染防御における IL-17F の関与. 第 77 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 神戸商工会議所, 兵庫県神戸市, 2012/06/21~22.
- (33) 梅村正幸ら, マイコプラズマ感染肺におけるインターロイキン(IL)-17A 依存性肉芽腫形成メカニズムの解明. 第82回実験結核研究会, 広島国際会議場, 広島県広島市, 2012/05/09.
- (34) Touyama S., Umemura M. et al., Role of interleukin (IL)-17 in chronic pulmonary mycobacterial infection. 第 85 回日本細菌学会総会, 長崎ブリックホール/長崎新聞文化ホール, 長崎県長崎市, 2012/03/27~29.
- (35) Matsuzaki G. et al., Regulation of immune response against *Mycobacterium* infection by IL-17-producing gamma/delta T cells. 第 85 回日本細菌学会総会, 長崎ブリックホール/長崎新聞文化ホール, 長崎県長崎市, 2012/03/27~29.
- (36) 山田明徳, 梅村正幸ら, PCR-RFLP法による食中毒性カンピロバクテリウム: *Salmonella Weltevreden* の検出と判別方法の検討. 第34回日本分子生物学会年会, パシフィコ横浜, 神奈川県横浜市, 2011/12/13~16.
- (37) Umemura M. et al., Role of interleukin (IL)-17A and IL-17F in host defense against pulmonary mycobacterial infection. 第40回日本免疫学会学術集会, 幕張メッセ, 千葉県千葉市, 2011/11/27~29.
- (38) Matsuzaki G. et al., Interleukin-17A-mediated regulation of mature granuloma formation in the lung of *Mycobacterium*-infected mice. Novel Approaches For Infectious Disease Research, RIKEN, Yokohama, Japan, 2011/10/21.
- (39) Umemura M. et al., Essential role of interleukin-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, 2011/09/06~10.
- (40) Matsuzaki G. et al., Role of IL-17-producing gamma/delta T cells in granuloma formation of mycobacteria-infected lung. International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, Sapporo Convention Center, Sapporo, Japan, 2011/09/06~10.
- (41) 梅村正幸ら, 結核菌慢性感染における IL-17ファミリーの防御能. 第 64 回日本細菌学会九州支部総会, 門司港ホテル, 福岡県北九州市, 2011.08.26~27.
- (42) 梅村正幸, マイコプラズマ感染におけるインターロイキン-17の関与. 日本BCG研究所セミナー, 東京都清瀬市, 2011/08/19.
- (43) 梅村正幸ら, 結核菌に対する感染防御における IL-17 ファミリー-の役割. 第 22 回日本生体防御学会学術総会, 那覇市ぶんかテニス館 テニスコート, 沖縄県那覇市, 2011/06/29~07/01.
- (44) Umemura M. et al., The role of IL-17A producing TCR $\gamma\delta$ T cells in the granuloma formation in the lung during mycobacterial infection. JSICR-MMCB2011, ANA Gate Tower Hotel Osaka, Osaka, Japan, 2011/05/25~27.
- 〔図書〕(計 4 件)
 梅村正幸, 松崎吾朗「結核感染防御と IL-17」, 臨床免疫・アレルギー科, 59(6): 731-739. (2013), 科学評論社
 梅村正幸, 松崎吾朗「IL-17A 産生 TCR $\gamma\delta$ T 細胞」, 医学のあゆみ, 241(12): 920-921. (2012), 医歯薬出版
 松崎吾朗, 梅村正幸「結核菌肺感染とインターロイキンネットワーク」, 日本臨床, 69(8): 1368-1372. (2011), 日本臨床社
 梅村正幸, 松崎吾朗「Th17 細胞と感染免疫応答」, 呼吸器内科, 19(1): 77-87. (2011), 科学評論社
- 〔産業財産権〕
 出願状況 (計 0 件)
 取得状況 (計 0 件)
- 〔その他〕
 梅村正幸「抗原賦活化装置 Decloaking Chamber NxGen を用いたサイトカイン産生細胞の同定」フナコシニュース 2015 年 1 月合併号 (NO.580), p.5.(2015.01 発行)
 梅村正幸「研究者を目指す若手の方へのメッセージ」日本生体防御学会会報 Host Defense News Letter 2014-1, 日本生体防御学会事務局発行: pp 5-6, 2014. (2014.3 発行)
 梅村正幸「JSICR 参加記 サイトカイン・ネットワークの構築を目指す若手研究者の独り言」JSICR Newsletter No.34, 日本インターフェロン・サイトカイン学会事務局発行: pp 8-10, 2012. (2012.12)

6. 研究組織

(1)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

(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