

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月28日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22390082

研究課題名（和文） リステリア属異種菌の遺伝子組換えによる病原因子と宿主免疫応答相関の分子機構解明

研究課題名（英文） Mechanism of *Listeria* virulence factor-mediated regulation of innate immune response via swapping of virulence genes among *Listeria* species

研究代表者

光山 正雄（MITSUYAMA MASAO）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：10117260

研究成果の概要（和文）：

細胞内寄生菌であるリステリア(*Listeria monocytogenes*; Lm)の主要病原因子による宿主自然免疫応答制御機序を明らかにする目的で、リステリアの各種病原遺伝子欠損株や組換え体を作製し、マウスマクロファージに感染後、サイトカイン産生応答およびインフラマソーム形成の変化について解析した。その結果、感染マクロファージにおけるインフラマソーム形成には、AIM2が細胞質内異物センサーとして関わること。そのインフラマソーム形成には、アダプター分子としてASCが必須であること。さらに、リステリア主要病原因子であるLLOはカスパーゼ1活性化を誘導する能力があるが、その活性にはThr233が重要な役割を担っていることが示された。

研究成果の概要（英文）：

In the present study the molecular mechanism by which *Listeria* virulence factors regulate host innate immune response was investigated by swapping of corresponding virulence genes among *Listeria* species. Peritoneal exudate macrophages were infected with various Lm mutants, and cytokine production and the inflammasome activation was monitored. Results showed that AIM2 serves as an intracellular sensor of Lm to induce inflammasome and caspase-1 activation. ASC also plays an essential role in caspase-1 activation after entry of Lm into the cytoplasm. Furthermore, it was clearly shown that the Thr233 of LLO is an important residue to induce caspase-1 activation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2011年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2012年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
総計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

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：細菌、リステリア、病原因子、免疫応答

1. 研究開始当初の背景

細胞内寄生菌であるリステリアは、マクロファージに取り込まれてもその殺菌機構に

抵抗して細胞内で増殖することができる。これはリステリアがマクロファージに貪食され、一旦はファゴソームにトラップされるが、

その後速やかに細胞質に脱出するためである。リステリアがこの細胞内抵抗性機序を発現するためには、LIPI-1 領域に存在する種々の遺伝子発現が必須となる。リステリア属には Lm 以外に 8 菌種存在し、その内 *L. ivanovii* と *L. seeligeri* は *L. monocytogenes* の LIPI-1 領域に存在する遺伝子群と相同性の高い遺伝子を有する。また、これら 3 菌種はマクロファージ内で細胞内増殖することができるが、菌の病原性は *L. monocytogenes* が最も強い。この違いはそれぞれの菌種が有する病原因子の発現強度や活性の違いを反映していると考えられるが、その機序については未だに明らかではない。一方、マクロファージにリステリアを感染させると炎症性サイトカイン産生が誘導される。その産生誘導能は Lm が最も強く、菌の病原性と相関が認められる。これらの成績は、リステリアの病原因子が菌の細胞内生存だけでなく、宿主細胞からのサイトカイン産生制御にも関与することを示唆するものである。申請者はこの観点から、リステリア感染マクロファージからのサイトカイン産生には LLO が重要な役割を果たすことを明らかにしている。しかし、その作用機序や、LLO 分子内の責任領域は未だに不明であり、今後の課題である。

2. 研究の目的

リステリア属菌は自然界に広く分布するグラム陽性無芽胞短桿菌で、人獣共通感染症のリステリア症を引き起こす Lm が基準種である。Lm による人リステリア症では、胎児敗血症性肉芽腫症による死産や流産のほか、成人の重篤な髄膜炎、髄膜脳炎などがみられ、時に汚染食品を介した集団発生が問題となる。この菌の細菌生理学特徴は高い塩耐性と低温増殖性で、これが低栄養自然界や冷蔵庫内での生残増殖を可能にしている。Lm が哺乳類に感染した場合、宿主のマクロファージに貪食されても殺菌されず隣接細胞へ感染を拡大する。そのメカニズムについて多くの分子細菌学的研究がなされてきた。ランダムなトランスポゾン挿入変異による Lm の病原性の変化から、Lm の主要病原因子遺伝子座である LIPI-1 (*Listeria pathogenicity island-1*)の存在が判明し、その構成病原性関連遺伝子の機能については、本申請者を含む世界の複数の研究グループにより解明が進んできている。一方、Lm の感染を耐過した動物には強い T 細胞依存性の獲得免疫が誘導されることから、感染免疫学領域では 1960 年代後半以降広くモデル感染系として用いられてきた。広義のリステリア属には現在 8 菌種が含まれるが、そのうち Lm のみが重篤で致死率の高いリステリア性髄膜脳炎の原因となり、後の 7 菌種の中では、*L. seeligeri* (以下 Ls) が極めて稀にヒト検体から分離され、*L. ivanovii* (以下 Li) が時にヒツジなどの流産

を起こす程度に過ぎない。また下水や湖沼などから一般に検出される *L. innocua* (以下 Lin) は全くの非病原菌種である。すでに述べたように、リステリア属 8 菌種のうち、病原性や感染免疫の研究対象となってきたのは Lm の 1 菌種であり、その他の菌種に関しては、生化学的性状、分類、同定など臨床細菌学的研究がなされてきたに過ぎない。現時点で世界的なコンセンサスが得られているリステリアの病原性因子は、LIPI-1 領域にあつて細胞内での生存増殖を可能にする遺伝子群と、これとは別領域に存在し、非貪食細胞系宿主細胞への積極的侵入に関わるとされるインターナリン (*inl*) 遺伝子群である。Lm の LIPI-1 を構成する遺伝子には、positive regulator の PrfA 因子をコードする *prfA* と、その調節下に 5 つの遺伝子 (*plcA*, *hly*, *mpl*, *actA*, *plcB*) があり、その個々の働きは Lm で作製されたそれぞれの遺伝子の欠損変異株と野生株との比較から解明されている。重篤な感染はリステリア属のうち Lm でしか観察されないことは、病原因子遺伝子の存在が Lm だけに限られることを示唆する。しかしながら、Lm の LIPI-1 領域遺伝子配列をもとに PCR 増幅とシーケンシングを行ったところ、Ls にも Li にも、chromosomal DNA のほぼ同じ位置に同様の LIPI-1 領域が存在することが明らかとなった。また、*inl* 領域の存在も確認されている。これらのことから、かなり詳細が判明している Lm と Ls や Li の LIPI-1 構成病原遺伝子の個々を比較することによって、それぞれの遺伝子 (またはその産物) の病原性における重要性や、それらの詳細な作用機構を解明できるものと期待される。申請者は *hly* 遺伝子を in frame で欠失させた Lm Δ *hly* 株を作製し、その欠失部位に Li 由来 ILO 遺伝子 (*ilo*) を相補した Lm Δ *hly*::*ilo* 株を作製してマクロファージに感染させ、LLO の特定の N 末端部位が細胞質で認識されてカスパーゼ 1 を活性化することを明確に示した (IAI 75:3791-3801, 2007, J. Immunol. 180: 7859-7868, 2008)。そこで本研究では、リステリアによるカスパーゼ 1 活性化機序における各種病原因子の役割をさらに詳細に解析する事を目的とする。

3. 研究の方法

Lm EGD 株を親株として、その LLO 欠損株 Lm Δ *hly*、LLO の代わりに ILO を恒常的に発現する Lm Δ *hly*::*ilo* 株、および LLO と ILO のキメラタンパク質を産生する Lm 株を pH_S-MCS ベクターを用いた相同組換えにより作製した。各種菌株を腹腔滲出マクロファージに感染させ、1 日培養後の培養上清中の各種炎症性サイトカイン産生量を ELISA で測定した。また、各種リステリア感染後のカスパーゼ 1 の活性化、および各種キナーゼ阻害剤のカスパーゼ 1 活性化への影響を、抗カ

スパーゼ 1 p10 抗体を用いた Western blot 法で解析した。リステリア感染マクロファージにおける各種細胞質内病原体センサーの発現は、RT-PCR 法により定量的に調べた。

4. 研究成果

リステリア感染マクロファージで誘導されるカスパーゼ 1 活性化における AIM2 の関与

リステリア感染マクロファージではカスパーゼ 1 が活性化され、IL-1 β および IL-18 産生が誘導される。WT マクロファージに比較すると、リステリア感染後の NLRP3 または NLRC4 欠損マクロファージからのそれらサイトカイン産生はやや低下する傾向にあったが、ASC 欠損マクロファージでは認められなくなった。この結果から、リステリア感染で誘導されるカスパーゼ 1 の活性化には、ASC が必須であることが示された。ASC 依存的なインフラマソーム構成因子としてどの病原体センサーが使われているかを、HEK293 細胞を使った強制発現系で解析した。その結果、NLRP2、NLRP6 あるいは NLRP12 の発現はカスパーゼ 1 の活性化には結びつかなかったが、AIM2 を発現させた細胞では強い IL-1 β 産生が認められた。さらに、siRNA を使って AIM2 の発現をノックダウンすると、リステリア感染で誘導される IL-1 β および IL-18 産生が有意に低下することが示された。これらの結果から、リステリア感染マクロファージでは、細胞質にエスケープしたマクロファージが AIM2-ASC インフラマソーム形成を亢進させ、カスパーゼ 1 の活性化を誘導することがわかった。また、AIM2 は細胞質内の DNA センサーであることが示されていることから、細胞質内のリステリアに由来する DNA が AIM2 のリガンドとして作用するものと考えられた。

LLO のカスパーゼ 1 活性化に必要な責任領域の特定

これまでの解析から、ILO と比較すると LLO にはカスパーゼ 1 を活性化する強い能力があることが示されている。そこで、LLO と ILO のキメラタンパク質を産生する Lm 株をマクロファージに感染させ、その後のカスパーゼ 1 活性化と、IL-18 産生応答を調べた。その結果、LLO の N 末端から 203 番目までのアミノ酸を ILO に置き換えてもその活性に影響は認められなかったが、254 番目までを ILO 型に置き換えた変異体のカスパーゼ 1 活性化誘導能は、野生株に比較して著しく低下していることが明らかとなった。さらに 1 アミノ酸置換変異体を作製し、それらの活性を解析の結果、LLO によるカスパーゼ 1 の活性化誘導には、LLO の Thr233 が重要な役割を果たしていることが示された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

(1) Yokobori N, López B, Geffner L, Sabio Y, García C, Schierloh P, Barrera L, de la Barrera S, Sakai S, Kawamura I, Mitsuyama M, Ritacco V, Del Carmen Sasiain M. Two genetically-related multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains induce divergent outcomes of infection in two human macrophage models. *Infect Genet Evol.*、査読、16: 151-156, 2013.
DOI: 10.1016/j.meegid.2013.01.007

(2) Hernandez-Cuellar E, Tsuchiya K, Hara H, Fang R, Sakai S, Kawamura I, Akira S, Mitsuyama M. Nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome. *J Immunol.*、査読有、189: 5113-5117, 2012.
DOI: 10.4049/jimmunol.1202479

(3) Yamamoto T, Hara H, Tsuchiya K, Sakai S, Fang R, Matsuura M, Nomura T, Sato F, Mitsuyama M, Kawamura I. *Listeria monocytogenes* strain-specific impairment of the TetR regulator underlies the drastic increase in cyclic di-AMP secretion and beta interferon-inducing ability. *Infect Immun.*、査読有、80: 2323-2332, 2012.
DOI: 10.1128/IAI.06162-11

(4) Fang, K. Tsuchiya, I. Kawamura, Y. Shen, H. Hara, S. Sakai, T. Yamamoto, T. Fernandes-Alnemri, R. Yang, E. Hernandez-Cuellar, S. R. Dewamitta, Y. Xu, H. Qu, E. S. Alnemri, and M. Mitsuyama. Critical roles of ASC inflammasomes in caspase-1 activation and host innate resistance to *Streptococcus pneumoniae* infection. *J. Immunol.* 査読有、187: 4890-4899, 2011.
DOI: 10.4049/jimmunol.1100381

(5) S. Daim, T. Nomura, I. Kawamura, H. Hara, K. Tsuchiya, T. Kurenuma, Y. Shen, T. Yamamoto, H. Qu, S. Sakai, Y. Xu, and M. Mitsuyama. Expression of the *Mycobacterium tuberculosis* PPE37 protein in *Mycobacterium smegmatis* induces low tumour necrosis factor alpha and interleukin 6 production in murine macrophages. *J. Med. Microbiol.* 査読有、60: 582-591, 2011.
DOI: 10.1099/jmm.0.026047-0

(6)S. Sakai, I. Kawamura, T. Okazaki, K. Tsuchiya, R. Uchiyama, and M. Mitsuyama. PD-1-PD-L1 pathway impairs Th1 immune response in the late stage of infection with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin. Int. Immunol. 査読有、22: 915-925, 2010.
DOI: 10.1093/intimm/dxq446

(7)K. Tsuchiya, H. Hara, I. Kawamura, T. Nomura, T. Yamamoto, S. R. Daim, S. R. Dewamitta, Y. Shen, R. Fang, and M. Mitsuyama. Involvement of absent in Melanoma 2 in inflammasome activation in macrophages infected with *Listeria monocytogenes*. J. Immunol. 査読有、185: 1186-1195, 2010.
DOI: 10.4049/jimmunol.1001058

(8)Y. Xhen, I. Kawamura, T. Nomura, K. Tsuchiya, H. Hara, S. R. Dewamitta, S. Sakai, H. Qu, S. Daim, T. Yamamoto, and M. Mitsuyama. Toll-like receptor 2- and MyD88-dependent phosphatidylinositol 3-kinase and Rac1 activation facilitates the phagocytosis of *Listeria monocytogenes* by murine macrophages. Infect. Immun. 査読有、78: 2857-2867, 2010.
DOI: 10.1128/IAI.01138-09

(9)S. R. Dewamitta T. Nomura, I. Kawamura, H. Hara, K. Tsuchiya, T. Kurenuma, Y. Shen, S. Daim, T. Yamamoto, H. Qu, S. Sakai, Y. Xu, and M. Mitsuyama. Listeriolysin O-dependent bacterial entry into the cytoplasm is required for calpain activation and interleukin-1 alpha secretion in macrophages infected with *Listeria monocytogenes*. Infect. Immun. 査読有、78: 1884-1894, 2010.
DOI: 10.1128/IAI.01143-09

(10)M. Emoto, T. Yoshida, T. Fukuda, I. Kawamura, M. Mitsuyama, E. Kita, R. Hurwitz, S. H. E. Kaufmann, and Y. Emoto. α -galactosylceramide promotes killing of *Listeria monocytogenes* within the macrophage phagosome through invariant NKT-cell activation. Infect. Immun. 査読有、78: 2667-2676, 2010.
DOI: 10.1128/IAI.01441-09

[学会発表] (計 35 件)

1. Hara, H. The Thr223 in listeriolysin O is essential for the ability to induce

the inflammasome activation. 第 86 回日本細菌学会総会、2013 年 3 月 18 日～20 日、千葉市

2. Qu, H. The role of listeriolysin O in calpain activation in *Listeria monocytogenes*-infected macrophages. 第 86 回日本細菌学会総会、2013 年 3 月 18 日～20 日、千葉市

3. Tsuchiya, K. Role for NLRP3 and ASC in *Streptococcus pneumoniae* infection. 第 86 回日本細菌学会総会 2013 年 3 月 18 日～20 日、千葉市

4. Hernandez-Cuellar, E. Nitric oxide-dependent suppression of the NLRP3 inflammasome activation. 第 41 回日本免疫学会学術集会、2012 年 12 月 6 日、神戸市

5. Hara, H. Involvement of the domain 3 of listeriolysin O in inflammasome activation induced by *Listeria monocytogenes* infection. 第 41 回日本免疫学会学術集会、2012 年 12 月 6 日、神戸市

6. Tsuchiya, K. The inflammasome adaptor ASC plays a host-detrimental role in lethal infection with *Listeria monocytogenes*. 第 41 回日本免疫学会学術集会、2012 年 12 月 5 日、神戸市

7. Hernandez-Cuellar, E. Nitric oxide inhibits the NLRP3 inflammasome. 第 65 回日本細菌学会関西支部総会、2012 年 11 月 17 日、神戸市

8. Qu, H. Critical role of listeriolysin O in clpain activation, which is triggered after evasion of *Listeria monocytogenes* from the phagosome into the cytoplasm of infected macrophages. 第 65 回日本細菌学会関西支部総会、2012 年 11 月 17 日、神戸市

9. 原 英樹 リステリア感染における主要病原因子 listeriolysin O 依存的なインフラマソーム応答の役割. 第 23 回日本生体防御学会学術総会、2012 年 7 月 11 日、東京都

10. 河村伊久雄 結核菌による宿主感染防御の発現制御. 第 87 回日本結核病学会、2012 年 5 月 10 日、広島市

11. 河村伊久雄 PD-1 シグナル経路による抗結核防御免疫の制御. 第 82 回実験結核研究会、2012 年 5 月 9 日、広島市

12. 原英樹、Adaobi Igwilo、土屋晃介、山本武司、Eduardo Hernandez-Cuellar、河村伊久雄、光山正雄. Analysis of the region responsible for inflammasome activation in listeriolysin O. 第 85 回日本細菌学会総会、2012 年 3 月 27 日、長崎市

13. 酒井俊佑、河村伊久雄、土屋晃介、光山正雄. PD-1 deficiency causes CD4 T cell-mediated exacerbation of *Mycobacterium tuberculosis* infection. 第 85 回日本細菌学会総会、2012 年 3 月 28 日、長崎市
14. 土屋晃介、原英樹、方仁東、酒井俊佑、Eduardo Hernandez-Cuellar、河村伊久雄、光山正雄. The role of inflammasomes in bacterial infections. 第 85 回日本細菌学会総会、2012 年 3 月 29 日、長崎市
15. Eduardo Hernandez-Cuellar、河村伊久雄、原英樹、土屋晃介、方仁東、山本武司、酒井俊佑、光山正雄. Nitric oxide-dependent suppression of the NLRP3 inflammasome activation. 第 85 回日本細菌学会総会、2012 年 3 月 29 日、長崎市
16. I. Kawamura, R. Yang, C. Xi, S. R. Dewamitta, M. Mitsuyama, et al. The RD1 locus in the *Mycobacterium tuberculosis* genome contributes to secretion of IL-1 \cdot from infected macrophages through the induction of calcium influx. The 46 US-Japan cooperative medical science program Tuberculosis-Leprosy research conference, Ohmiya, December 8, 2011.
17. 土屋晃介、原英樹、酒井俊佑、河村伊久雄、光山正雄. 致死性リステリア感染モデルにおける ASC の役割の解析. 第 40 回日本免疫学会総会、2011 年 11 月 28 日、千葉市
18. H. Hara, K. Tsuchiya, T. Yamamoto, I. Kawamura and M. Mitsuyama. Involvement of listeriolysin O-mediated inflammasome activation in bacterial virulence upon *Listeria monocytogenes* infection. 第 40 回日本免疫学会総会、2011 年 11 月 28 日、千葉市
19. I. Kawamura, C. Xi, S. Sakai, K. Tsuchiya, H. Hara and M. Mitsuyama. 結核菌感染マクロファージの IL-1 \cdot 産生における RD1 遺伝子領域の役割. 第 40 回日本免疫学会総会、2011 年 11 月 28 日、千葉市
20. I. T. Yamamoto, H. Hara, K. Tsuchiya, S. Sakai, I. Kawamura and M. Mitsuyama. *Listeria monocytogenes* の菌株特異的な I 型 IFN 誘導能の違いは tetR の自然発生的な欠損に依存する. 第 40 回日本免疫学会総会、2011 年 11 月 28 日、千葉市
21. S. Daim, I. Kawamura, K. Tsuchiya, H. Hara, T. Yamamoto, H. Qu and M. Mitsuyama. Expression of the *Mycobacterium tuberculosis* PPE37 protein in *Mycobacterium smegmatis* induces low tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 production in murine macrophages. 第 64 回日本細菌学会関西支部総会、2011 年 11 月 19 日、堺市
22. S. Sakai, I. Kawamura, K. Tsuchiya, T. Okazaki and M. Mitsuyama. PD-1 regulates the balance between protective and pathologic immune responses during murine tuberculosis. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, Sapporo, September 7, 2011.
23. I. Kawamura, K. Tsuchiya, H. Hara, R. Fang and M. Mitsuyama. The RD1 locus in the *Mycobacterium tuberculosis* genome contributes to secretion of IL-1 \cdot from infected macrophages through the induction of calcium influx. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, Sapporo, September 8, 2011.
24. K. Tsuchiya, H. Hara, R. Fang, S. Sakai, S. Daim, S. R. Dewamitta, C. Xi, H. Qu, I. Kawamura and M. Mitsuyama. A host-detrimental role of ASC in a lethal infection with *Listeria monocytogenes*. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology. Sapporo, September 8, 2011.
25. H. Hara, K. Tsuchiya, T. Yamamoto, I. Kawamura and M. Mitsuyama. Participation of inflammasome activation mediated by Listeriolysin O in bacterial virulence upon *Listeria monocytogenes* infection. XIII International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology, Sapporo, September 8, 2011.
26. 河村伊久雄、酒井俊佑、土屋晃介、原英樹、光山正雄. 結核菌感染マクロファージの interleukin-1 産生における RD-1 遺伝子領域の重要性. 第 22 回日本生体防御学会総会、2011 年 6 月 30 日、那覇市
27. 河村伊久雄、楊瑞麗、陳曦、S. R. Dewamitta、酒井俊祐、土屋晃介、原英樹、光山正雄. 結核菌感染マクロファージの interleukin-1 \cdot 産生における結核菌病原性関連遺伝子領域 RD1 の役割. 第 63 回日本細菌学会関西支部総会、2010 年 11 月 20 日、枚方市
28. R. Fang, K. Tsuchiya, I. Kawamura, Y. Shen, H. Hara, and M. Mitsuyama. Critical role of ASC in the activation of inflammasomes and resistance to pulmonary infection with

- Streptococcus pneumoniae*. 第 63 回日本細菌学会関西支部総会. 2010 年 11 月 20 日、枚方市
29. I. Kawamura, S. R. Dewamitta, T. Nomura, H. Hara, K. Tsuchiya, M. Mitsuyama, et al. Listeriolysin O-dependent bacterial entry into cytoplasm is required for calpain activation and IL-1 β secretion in macrophages infected with *Listeria monocytogenes*. The 14 International congress of Immunology, Osaka, August 25, 2010.
 30. S. Sakai, I. Kawamura, K. Tsuchiya, T. Okazaki, and M. Mitsuyama. PD-1 inhibitory receptor prevents immunopathological responses in murine tuberculosis. The 14th International Congress of Immunology, Kobe, August 25, 2010.
 31. H. Hara, K. Tsuchiya, I. Kawamura, T. Yamamoto, T. Nomura and M. Mitsuyama. Involvement of type I interferon in inflammasome formation in macrophages infected with *Listeria monocytogenes*. The 14th International Congress of Immunology, Kobe, August 25, 2010.
 32. T. Yamamoto, H. Hara, K. Tsuchiya, S. Sakai, T. Nomura, I. Kawamura and M. Mitsuyama. The importance of Lmo2588/2589 in the ability of *Listeria monocytogenes* to induce IFN- β production. The 14th International Congress of Immunology, Kobe, August 25, 2010.
 33. 山本武司、原英樹、土屋晃介、酒井俊佑、野村卓正、S. Daim、河村伊久雄、光山正雄. *Listeria monocytogenes* 感染後の IFN \cdot 産生誘導における *lmo2589* 遺伝子の重要性 第 21 回日本生体防御学会総会、2010 年 7 月 22 日、仙台市
 34. 土屋晃介、原英樹、河村伊久雄、山本武司、S. Daim、S.R. Dewamitta、申艶那、方仁東、光山正雄. リステリア感染マクロファージにおけるインフラマソーム活性化機序 第 21 回日本生体防御学会総会、2010 年 7 月 22 日、仙台市
 35. S. Sakai, I. Kawamura and M. Mitsuyama. PD-1 inhibitory signal is required for an orchestrated protective immunity to *Mycobacterium tuberculosis* in lung. The 45 U.S.-Japan cooperative medical science program Tuberculosis-Leprosy research conference, Boston, USA, July 13, 2010.

[図書] (計 3 件)

- (1) 酒井俊祐、光山正雄、近代出版、臨床と微生物、結核菌感染の病態、2012 年、pp. 109-115
- (2) 河村伊久雄、結核菌・抗酸菌感染防御機構、日本臨床社、日本臨床、2011 年、第 69 巻、pp1340-1344
- (3) 河村伊久雄、結核に対する感染防御機構、日本結核病学会、結核、2010 年、第 85 巻、pp539-546

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]
ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
光山 正雄 (MITSUYAMA MASAO)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号：10117260

(2) 研究分担者
なし

(3) 連携研究者
なし