

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 6月 12日現在

機関番号：35408

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590392

研究課題名（和文） 抗酸菌感染で誘導される免疫抑制マクロファージの標的T細胞への抑制シグナル伝達機構

研究課題名（英文） Mechanisms of intercellular transduction of the suppressor signals through cell-to-cell contact from mycobacterial infection-induced suppressor macrophages to target T cells

研究代表者

清水 利朗（SHIMIZU TOSHIAKI）

安田女子大学・家政学部・准教授

研究者番号：60284030

研究成果の概要（和文）：本研究は、抗酸菌感染宿主における免疫不応性誘導のプロセスに重要な役割を果たす抑制性マクロファージ（suppressor macrophage:S-Mφ）のサプレッサー活性発現メカニズムについて分子レベルで明らかにしようとするものである。S-Mφから標的T細胞への抑制シグナルにより、T細胞内のアルドース還元酵素（aldose reductase:AR）のチロシン脱リン酸化が誘導されること、またT細胞内でARと相互作用する蛋白質が存在することを示唆する成績が得られた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we found that suppressor macrophages induced tyrosine dephosphorylation of aldose reductase (AR) in target T cells. In addition, some proteins in T cell lysate that interacted with AR in vitro were observed.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2010年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 2011年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2012年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 総計 | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

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：感染免疫，難治性抗酸菌感染症

1. 研究開始当初の背景

Mycobacterium avium complex (MAC)などの非結核性抗酸菌 (nontuberculous mycobacteria) (NTM)は、AIDS患者や高齢者などの易感染性宿主、あるいは肺に基礎疾患を有する人などに好んで発症するが、多くの

場合、起炎菌であるNTMの薬剤感受性が低いため、その治療は困難なことが多い。さらにMAC感染宿主では、免疫抑制性マクロファージ（抑制性Mφ）が誘導され、これが宿主T細胞機能を強く抑制するが、こうした現象はMAC菌の感染部位での滞留性とその感染宿主での特異な病態の一因を成している。

これまでに実験的マウス MAC 感染モデル系を用いて行った一連の検討により、抑制性 M ϕ の標的 T 細胞の機能抑制のメカニズムについて、主に以下の様な成績が得られてきている。

(1) 抑制性 M ϕ の標的 T 細胞機能に対する抑制作用の発現には、抑制性 M ϕ より産生される活性窒素酸化物 (RNI) や TGF- β などの液性メディエーターが重要な役割を果たしている。

(2) 抑制性 M ϕ の標的 T 細胞機能に対する抑制作用の発現には RNI などの液性メディエーターの作用に加えて、抑制性 M ϕ と標的 T 細胞との細胞間接着を介した抑制性シグナルの伝達が重要である。

(3) 抑制性 M ϕ から標的 T 細胞への抑制性シグナルは、標的 T 細胞の IL-2/IL-2 レセプター発現や細胞増殖を誘導するための活性化シグナルのパスウェイとクロストークしている可能性が高い。

(4) 抑制性 M ϕ からの抑制性シグナル伝達によって、マイトジェン刺激によって誘導される T 細胞内での PKC の活性化と細胞膜への移行が阻害される。

(5) 抑制性 M ϕ と T 細胞間の細胞間接着を介する抑制性シグナルの伝達には、PD-ligand/PD-1 シグナル伝達系が重要な役割を果たしている。

(6) 抑制性 M ϕ からの抑制性シグナルは、標的 T 細胞内の 16-kDa, 35-kDa 蛋白質のチロシン残基 (Tyr) の脱リン酸化と 15-kDa, 33-kDa, 34-kDa 蛋白質の Tyr リン酸化が誘導する。

(7) 標的 T 細胞内で Tyr 脱リン酸化を受ける 35-kDa タンパク質はアルドース還元酵素 (aldose reductase:AR) である。

(8) MAC 抵抗性系統である CBA/JN マウスに比べて、MAC 感受性を示す BALB/c マウスに誘導される抑制性 M ϕ の方が、強いサプレッサー活性を示す。

以上の成績は、学術論文 (*J Leukoc Biol* 1995; *Clin Exp Immunol* 1996, 1997, 2002, 2004, 2006; *Cytokine* 2005, *Current topics on the profiles of host immunological response to mycobacterial infections*, 2010; *New Microbiologica* 2010, *Shimane J Med Sci*, 2009) や国内外の学会で発表している。

2. 研究の目的

抗酸菌感染で誘導される抑制性 M ϕ については、初期には Ellner や Turcotte らの研究が、また最近、申請者らによる一連の研究が進められて来ているが、抑制性 M ϕ からの細

胞間接着を介して伝達される抑制性シグナルと T 細胞内活性化シグナル伝達系とのクロストークといった問題との関連での T 細胞機能抑制の詳細なメカニズムの全貌については、解明されていない現状にある。

本研究では、抑制性 M ϕ との cell-to-cell contact 後に誘導される T 細胞内の AR のチロシン脱リン酸化が、チロシンホスファターゼである SHP-1 あるいは SHP-2 の作用によるものであると想定し、SHP-1 ならびに SHP-2 のかわりについて明らかにする。さらに、T 細胞内の活性化シグナル伝達系における AR の役割について、T 細胞内におけるシグナル伝達分子や転写因子活性化との関連で AR がどのような役割を果たしているのかについても明らかにしていく。他方、SHP-1/SHP-2 以外のチロシンホスファターゼの関与が明らかになった場合には、必要に応じて、網羅的なスクリーニング法 (酵母 Two-Hybrid System など) により、AR と相互作用するチロシンホスファターゼに関する検討を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

本研究に関連する既報の論文等に記載の方法に従った。

4. 研究成果

(1) 抗酸菌感染マウスに誘導される免疫抑制性マクロファージ (suppressor M ϕ : S-M ϕ) とマウス脾 T 細胞との共培養系において、標的 T 細胞内のアルドース還元酵素 (aldose reductase : AR) のチロシンリン酸化レベルが低下することを明らかにしてきている。

これに関して、標的 T 細胞内の AR が、S-M ϕ からの抑制性シグナル伝達に関与していると仮定し、AR と相互作用する蛋白を検索する目的で、バキュロウイルス発現系で作成された組換えヒト AR 蛋白を bait protein としたプルダウンアッセイを行ったところ、AR 蛋白と共沈する 45kDa, 48kDa および 55kDa 蛋白が検出され、これらの蛋白についてさらに検討した。今回、GST-hAR あるいは 6xHis-hAR といった組換え融合蛋白を bait protein として、Jurkat 細胞の細胞抽出液とインキュベーション後に共沈する蛋白質について検討したところ、いずれの bait protein (GST-hAR, 6xHis-hAR) にも、共沈する蛋白質が認められなかった。今回の成績は、bait protein として用いた融合蛋白質がいずれも、大腸菌菌体内で発現したものであること、一方、45kDa, 48kDa および 55kDa 蛋白は、バキュロウイル

ス発現系で作成された組換えヒト AR 蛋白を bait protein として供試した場合でのみ検出されたことから、ヒト AR 蛋白と共沈する蛋白の検出には、AR 蛋白が適切に翻訳後修飾を受けていることが重要であると考えられた。今後は、酵母を利用した Two-hybrid system などを利用して、AR と相互作用する 45kDa, 48kDa および 55kDa 蛋白について、さらに検討を進める予定である。

(2) *Mycobacterium intracellulare* (Min) 感染マウスにおいて産生される脾臓由来マクロファージ (M ϕ) は、T 細胞の増殖に対してサプレッサー活性を示すことが明らかとなっており、Min 感受性 BALB/c (*Bcg*^s) マウスと Min 抵抗性 CBA/JN (*Bcg*^r) マウスを供試して、免疫抑制性 M ϕ のサプレッサー活性発現プロフィールについて検討した。方法として、Min N-260 株または Min 31F093T 株 1x10⁸ CFU を i. v. により BALB/c または CBA/JN マウスに感染させ、感染後 10 週間に亘り経時的に脾臓由来 M ϕ 細胞 (Min-M ϕ) を調製した。Min-M ϕ のサプレッサー活性は、Min-M ϕ を Con A 存在下で正常脾細胞と 3 日間共培養し、T 細胞の ³H-TdR の取り込みに及ぼす抑制作用を測定した。その結果、Min 感染 BALB/c マウスの脾臓における菌数は、感染後 10 週間において Min 感染 CBA/JN マウスに比べてより増大していた。また、BALB/c マウス由来 Min-M ϕ のサプレッサー活性は、感染後 2 週目をピークに 10 週目まで持続したのに対し、CBA/JN マウス由来 Min-M ϕ のサプレッサー活性は感染 2 週目以降、急速に減弱した。以上の成績より、CBA/JN (*Bcg*^r) マウスに比べて BALB/c (*Bcg*^s) マウスにおける持続的なサプレッサー活性の発現が、Min 感染に対する獲得免疫依存性の抵抗力の減少、ひいては、感染部位における Min の旺盛な増殖の原因となる可能性が示唆された。

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 13 件)

- 1) 富岡治明: サイトカイン・ネットワークに介入する病原因子を drug target にした抗結核薬の開発. 感染症学雑誌, 86(6), 715-722, 2012.
- 2) 富岡治明, 多田納豊, 金廣優一, 佐野千晶, 清水利朗: 性状と機能を異にするマクロファージポピュレーション: 免疫抑制性マク

- ロファージとの関連から. 島根医学, 32: 1-9, 2012. 査読有.
- 3) 佐野千晶, 多田納豊, 清水利朗, 佐藤勝昌, 富岡治明: ヒトマクロファージ中での *Mycobacterium avium* complex 4 菌株の増殖動態の比較. 医学と生物学 (Med Biol), 156: 230-234, 2012. 査読有.
 - 4) Tatano Y, Sano C, Yasumoto K, Shimizu T, Sato K, Nishimori K, Matsumoto T, Yano S, Takeyama H, Tomioka H: Correlation between variable-number tandem-repeat-based genotypes and drug susceptibility in *Mycobacterium avium* isolates. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 31: 445-454, 2012. 査読有. doi: 10.1007/s10096-011-1326-7.
 - 5) Tomioka H, Tatano Y, Maw WW, Sano C, Kanehiro Y, Shimizu T: Characteristics of suppressor macrophages induced by mycobacterial and protozoal infections in relation to alternatively activated M2 macrophages. Clinical and Developmental Immunology, Article ID 635451, 1-19, 2012. 査読有. doi:10.1155/2012/635451.
 - 6) 多田納豊, 佐野千晶, 江森方子, 斎藤肇, 佐藤勝昌, 清水利朗, 富岡治明: らい菌食に伴うマクロファージの抗 *Mycobacterium intracellulare* 殺菌能の低下. 日本ハンセン病学会雑誌 (Jpn J Lepr), 81: 175-183, 2012. 査読有.
 - 7) Sano C, Emori M, Saito H, Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H: Antimicrobial activity of natural killer cells and lymphokine-activated killer cells against Mycobacterial pathogens. Shimane Journal of Medical Sciences, 28: 35-40, 2011. 査読有.
 - 8) Sano C, Tatano Y, Shimizu T, Yamabe S, Sato K, Tomioka H: Comparative in vitro and in vivo antimicrobial activities of sitafloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin against *Mycobacterium avium*. International Journal of Antimicrobial Agents, 37: 296-301, 2011. 査読有. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.12.014.
 - 9) Tomioka H, Tatano Y, Sano C, Shimizu T: Development of new antituberculous drugs based on bacterial virulence factors interfering with host cytokine networks. Journal of Infection and Chemotherapy,

- 3: 302-317, 2011. 査読有
doi: 10.1007/s10156-010-0177-y.
- 10) Sano C, Yasumoto K, Tatano Y, Shimizu T, Yamabe S, Tomioka H: Roles of cytoplasmic phospholipase in expression of the antimicrobial activity of host macrophages against *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Shimane Journal of Medical Sciences* 27:17-24, 2010. 査読有.
- 11) Tatano Y, Yasumoto K, Shimizu T, Sano C, Sato K, Yano S, Takeyama H, Tomioka H: Comparative study for virulence of *Mycobacterium avium* isolates from patients with nodular-bronchiectasis - and cavitory-type diseases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 29:801-816, 2010. 査読有.
doi: 10.1007/s10096-010-0930-2.
- 12) Tatano Y, Shimizu T, Tomioka H: Properties of immunosuppressive macrophages generated by *Mycobacterium intracellulare* infection in *M. intracellulare*-susceptible and -resistant mice. *New Microbiologica* 33:87-91, 2010. 査読有.
- 13) Shimizu T, Yasumoto K, Tatano Y, Kumon H, Monden K, Sato K, Tomioka H: In vitro drug susceptibility of *Mycobacterium bovis* BCG Connaught and Tokyo strains. *Journal of Infection* 60: 248-255, 2010. 査読有.
doi: 10.1016/j.jinf.2010.01.002.
- [学会発表] (計 37 件)
- 1) 多田納豊, 佐野千晶, 金廣優一, 清水利朗, 富岡治明: MAC 感染マウスで誘導される免疫抑制性マクロファージの性状についての検討. 第 88 回日本結核病学会総会, 2013 年 3 月 28 日, 千葉・幕張メッセ国際会議場.
- 2) 多田納豊, 佐野千晶, 金廣優一, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium avium* complex 感染マウスで誘導される抑制性マクロファージの性状についての検討. 第 86 回日本細菌学会総会, 2013 年 3 月 18-20 日, 千葉・幕張メッセ国際会議場.
- 3) 多田納豊, 佐野千晶, 金廣優一, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium intracellulare* 感染により誘導される免疫抑制性マクロファージの性状解析. 第 63 回日本結核病学会中国四国支部会, 2013 年 2 月 16 日, 徳島・あわぎんホール.
- 4) 多田納豊, 佐野千晶, 金廣優一, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium avium* complex 感染により誘導される免疫抑制性マクロファージの性状解析. 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2012 年 11 月 7 日, 福岡・アクロス福岡.
- 5) 金廣優一, 清水利朗, 多田納豊, 佐野千晶, 富岡治明: *Mycobacterium avium* complex 感染で誘導される免疫抑制性マクロファージからのシグナル伝達におけるアルドース還元酵素の役割. 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2012 年 11 月 7 日, 福岡・アクロス福岡.
- 6) 佐野千晶, 多田納豊, 金廣優一, 清水利朗, 佐藤勝昌, 富岡治明: 細胞内 *Mycobacterium avium* complex に対する抗菌薬活性発現に及ぼす漢方薬の影響. 第 82 回日本感染症学会西日本地方会学術集会, 2012 年 11 月 6 日, 福岡・アクロス福岡.
- 7) 多田納豊, 佐野千晶, 金廣優一, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium avium* complex 感染マウスで誘導される脾臓マクロファージの性状についての検討. 第 65 回日本細菌学会中国・四国支部総会, 2012 年 10 月 20 日, 徳島・徳島大学長井記念ホール.
- 8) Tatano Y, Sano C, Kanehiro Y, Shimizu T, Sato K, Tomioka H: Correlation between variable-number tandem-repeat-based genotypes and drug susceptibility in *Mycobacterium avium* isolates. EMBO Conference Tuberculosis 2012, September 12, 2012, Institut Pasteur, Paris, France.
- 9) Tatano Y, Sano C, Kanehiro Y, Shimizu T, Tomioka H: *Mycobacterium avium* complex-induced suppressor macrophages specifically induce Th17 cells. EMBO Conference Tuberculosis 2012, September 12, 2012, Institut Pasteur, Paris, France.
- 10) 佐野千晶, 多田納豊, 金廣優一, 清水利朗, 富岡治明: MAC 感染マウスのサブレッサーマクロファージによる Th17 細胞の分化誘導. 第 87 回日本結核病学会総会, 2012 年 5 月 11 日, 広島・広島国際会議場.
- 11) 佐野千晶, 多田納豊, 金廣優一, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium avium* complex 感染免疫抑制性マクロファージによる IL-17 産生 T 細胞の分化誘導. 第 86

- 回日本感染症学会総会・学術講演会，2012年4月25日，長崎・長崎ブリックホール
- 12) 佐野千晶，多田納豊，金廣優一，清水利朗，富岡治明：*Mycobacterium avium* complex 感染マウスで誘導される免疫抑制性マクロファージの Th17 誘導能について。第 85 回日本細菌学会総会，2012 年 3 月 27-29 日，長崎・長崎ブリックホール，3/27-29 (2012)
 - 13) 多田納豊，佐野千晶，金廣優一，清水利朗，富岡治明：*Mycobacterium avium* complex 感染マウスで誘導される免疫抑制性マクロファージの Th17 誘導能について。第 62 回日本結核病学会中国四国支部会，2012 年 3 月 3 日，出雲・ビッグハート出雲。
 - 14) 富岡治明，佐野千晶，多田納豊，金廣優一，清水利朗：*Mycobacterium avium* complex 感染マウスで誘導される免疫抑制性マクロファージの Th17 誘導能について。第 42 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会，2011 年 12 月 3 日，東京・笹川記念会館。
 - 15) 多田納豊，佐野千晶，金廣優一，清水利朗，富岡治明：*Mycobacterium avium* complex 感染マウスで誘導される免疫抑制性マクロファージの IL-17 産生性 T 細胞誘導能についての検討。第 64 回日本細菌学会中国・四国支部総会，2011 年 10 月 23 日，岡山・岡山大学
 - 16) 佐野千晶，多田納豊，金廣優一，清水利朗，富岡治明：*Mycobacterium avium* complex 感染により誘導される免疫抑制性マクロファージの IL-17 産生 T 細胞の誘導についての検討。第 81 回日本感染症学会西日本地方会，2011 年 10 月 7 日，小倉・北九州国際会議場
 - 17) Sano C，Tatano Y，Shimizu T，Tomioka H：*Mycobacterium avium* complex-induced suppressor macrophages specifically induce Th17 cells. International Union of Microbiological Societies 2011 congress (IUMS 2011)，September 6-11，2011，Sapporo convention center，Sapporo，Japan.
 - 18) Tatano Y，Sano C，Shimizu T，Tomioka H：Association between variable-number tandem-repeat based genotypes and drug susceptibility in *Mycobacterium avium* isolates. International Union of Microbiological Societies 2011 congress (IUMS 2011)，September 6-11，2011，Sapporo convention center，Sapporo，Japan.
 - 19) 多田納豊，清水利朗，佐野千晶，安元 剛，佐藤勝昌，矢野修一，西森 敬，松本智成，富岡治明：肺 MAC 症患者由来臨床分離菌株の多型縦列反復配列 (VNTR) 遺伝子型別解析を用いた薬剤感受性についての検討。第 86 回日本結核病学会総会，2011 年 6 月 2 日，東京・日本教育会館。
 - 20) 佐野千晶，多田納豊，佐藤勝昌，清水利朗，富岡治明：*Mycobacterium avium* complex 感染症における *in vitro* ならびに *in vivo* 諸種キノロン薬の抗菌活性の検討。第 86 回日本結核病学会総会，2011 年 6 月 2 日，東京・日本教育会館。
 - 21) 多田納豊，清水利朗，佐野千晶，佐藤勝昌，矢野修一，松本智成，富岡治明：肺 MAC 症患者由来臨床分離株の薬剤感受性についての検討。第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会，2011 年 4 月 21 日，東京・ザ・プリンスパークタワー東京
 - 22) 佐野千晶，多田納豊，佐藤勝昌，清水利朗，富岡治明：*Mycobacterium avium* complex 感染症に対する諸種キノロン薬の抗菌活性の比較検討。第 85 回日本感染症学会総会・学術講演会，2011 年 4 月 21 日，東京・ザ・プリンスパークタワー東京
 - 23) Tatano Y，Sano C，Shimizu T，Tomioka H：Correlation between variable-number tandem-repeat-based genotypes and drug susceptibility in *Mycobacterium avium* isolates. The 8th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR 2011)，April 6-8，2011，COEX，Seoul，Korea.
 - 24) Tomioka H，Sano C，Tatano Y，Shimizu T：Comparative *in vitro* and *in vivo* antimicrobial activities of sitafloxacin，gatifloxacin，and moxifloxacin against *Mycobacterium avium*. The 8th International Symposium on Antimicrobial Agents and Resistance (ISAAR 2011)，April 6-8，2011，COEX，Seoul，Korea.
 - 25) 多田納豊，清水利朗，佐野千晶，安元 剛，佐藤勝昌，矢野修一，竹山博泰，西森 敬，松本智成，富岡治明：肺 MAC 症患者由来臨床分離型株の薬剤感受性についての検討。第 61 回日本結核病学会中国四国支部会，2011 年 1 月 22 日，新居浜・リーガロイヤルホテル新居浜。
 - 26) 佐野千晶，多田納豊，佐藤勝昌，清水利朗，富岡治明：実験的 MAC 感染に対する諸種キノロン薬の抗菌活性の比較検討。第 61 回日本結核病学会中国四国支部会，2011 年 1 月 22 日，新居浜・リーガロイヤルホテル

新居浜.

- 27) 富岡治明, 多田納豊, 清水利朗, 佐野千晶, 安元剛, 佐藤勝昌, 矢野修一, 西森敬, 松本智成: 肺 MAC 症患者由来臨床分離株の薬剤感受性についての検討. 第 41 回結核・非定型抗酸菌症治療研究会, 2010 年 12 月 4 日, 東京・笹川記念会館.
- 28) 富岡治明, 佐野千晶, 多田納豊, 佐藤勝昌, 清水利朗: *Mycobacterium avium* に対する諸種キノロン薬の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗菌活性の比較検討. 2010 年 12 月 4 日, 東京・笹川記念会館.
- 29) 佐野千晶, 多田納豊, 佐藤勝昌, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium avium* 感染マクロファージおよび感染マウスにおける諸種キノロン薬の治療効果. 第 80 回日本感染症学会西日本地方会, 2010 年 11 月 19 日, 松山・松山市総合コミュニティセンター.
- 30) 多田納豊, 清水利朗, 佐野千晶, 佐藤勝昌, 矢野修一, 竹山博泰, 松本智成, 富岡治明: 小結節・気管支拡張型および結核類似型 *Mycobacterium avium* complex 症患者由来臨床分離型株の薬剤感受性についての検討. 第 80 回日本感染症学会西日本地方会, 2010 年 11 月 19 日, 松山・松山市総合コミュニティセンター.
- 31) 佐野千晶, 多田納豊, 清水利朗, 富岡治明: 抗酸菌感染症で誘導される免疫抑制マクロファージと Th17 分化制御. 第 80 回日本感染症学会西日本地方会・日本化学療法学会西日本地方会合同シンポジウム「細胞内寄生微生物感染症の病態と治療」, 第 80 回日本感染症学会西日本地方会, 2010 年 11 月 20 日, 松山・松山市総合コミュニティセンター.
- 32) 多田納豊, 佐野千晶, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium avium* complex 感染により誘導される免疫抑制性マクロファージの標的 T 細胞のサイトカイン産生に及ぼす影響. 第 63 回日本細菌学会中国・四国支部総会, 2010 年 10 月 16 日, 松山・松山大学文京キャンパス.
- 33) Tomioaka H, Sano C, Tatano Y, Shimizu T: Comparative study for virulence of *Mycobacterium avium* isolates from patients with nodular-bronchiectasis-type and cavitory-type diseases. Society for general microbiology (SGM) Autumn Conference, September 6-9, 2010, Jubilee campus of the University of Nottingham, Nottingham, U.K.
- 34) Tatano Y, Sano C, Shimizu T, Tomioaka

H: Properties of immunosuppressive macrophages generated by *Mycobacterium avium* complex infection induced in *bcg^s* and *bcg^r* genotype mice. Society for general microbiology (SGM) Autumn Conference, September 6-9, 2010, Jubilee campus of the University of Nottingham, Nottingham, U.K.

- 35) 多田納豊, 清水利朗, 富岡治明: *Mycobacterium intracellulare* 感染により誘導される免疫抑制マクロファージの性状についての検討. 第 85 回日本結核病学会総会, 2010 年 5 月 21 日, 京都・京都テルサ.
- 36) 多田納豊, 清水利朗, 安元剛, 富岡治明: *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに誘導される免疫抑制マクロファージの性状についての検討. 第 84 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2010 年 4 月 6 日, 京都・国立京都国際会館.
- 37) 清水利朗, 多田納豊, 安元剛, 佐野千晶, 佐藤勝昌, 富岡治明: *Mycobacterium avium* に対する諸種キノロン薬の *in vitro* ならびに *in vivo* 抗菌活性の比較検討. 第 84 回日本感染症学会総会・学術講演会, 2010 年 4 月 6 日, 京都・国立京都国際会館.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 利朗 (SHIMIZU TOSHIAKI)
安田女子大学・家政学部・准教授
研究者番号: 60284030

(2) 研究分担者

富岡 治明 (TOMIOKA HARUAKI)
島根大学・医学部・教授
研究者番号: 40034045
佐野 千晶 (SANO CHIAKI)
島根大学・医学部・准教授
研究者番号: 70325059
多田納 豊 (TATANO YUTAKA)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 70432614
金廣 優一 (KANEHIRO YUICHI)
島根大学・医学部・助教
研究者番号: 60609197