

結核免疫(序論)

岡田 全司

要旨: いまだに世界の3分の1の20億人が結核菌に感染しており, その中から毎年940万人の結核患者が発症し, 180万人が死亡している, 最大の感染症の一つである (WHOレポート2008年)^{1)~11)}。本邦でも1998年から結核罹患率が増加・横ばいが認められ, 1999年“結核緊急事態宣言”が厚生省より出された。結核症に対する宿主の抵抗性は細胞性免疫といって過言ではない。特に獲得免疫 (キラー T細胞, Th1ヘルパー T細胞, M ϕ) が重要であり, 最近では自然免疫の結核への関与が再び重要視されている。一方, DBA/1マウスやBALB/cマウスがC57BL/6マウスに比較して結核菌感受性であり, 特にDBA/1マウスはBALB/cマウスよりも結核菌易感受性であることも発見した。この結核菌抵抗性は各マウスストレインのキラー T細胞誘導活性と相関することを発見した。したがって, これらの「免疫と結核」の最先端の研究を行っている研究者に執筆をお願いした。(1) 結核菌抗原認識とT細胞免疫, (2) CpGモチーフと結核免疫でTLR9によるCpG認識, (3) Lipocalin 2, SLPIと結核自然免疫, (4) キラー T細胞, granulysinによる結核免疫とワクチン (HSP 65+IL-12 DNA ワクチン等) 開発, (5) 結核に対する感染防御機構, をトピックとして選んだ。

キーワード: 結核免疫, T細胞, 獲得免疫, 自然免疫

I. はじめに

結核症に対する免疫は宿主の抵抗性細胞性免疫といって過言ではない。特に獲得免疫 (キラー T細胞とTh1ヘルパー T細胞) が重要であり, 最近では自然免疫の結核への関与が再び重要視されている。

また, マクロファージ (M ϕ) が結核菌増殖の場であり, M ϕ -T細胞間の相互の活性化, ヘルプにより結核感染防御に重要な抵抗性を示す。

したがって, これらの「免疫と結核」の最先端の研究を行っている研究者に執筆をお願いした。

II. 結核症

(1) 結核症の現状

結核症は最大の再興感染症で, HIV感染に伴う結核合併症や多剤耐性結核が大きな問題である。

2007年の本邦結核死亡率は10万人に1.7, 罹患率は10万人に19.8人である。日本の結核罹患率は, 欧米の約5

倍も高く, アジア (中国, インド等) やアフリカ地域に多い。

感染した人の5~10%の人が発病し, 発病は免れた人でも3分の1以上の人は結核菌をからだの中に抱えたまま高齢に達している。結核菌はからだの抵抗力 (免疫力) によって抑え込まれ冬眠状態 (dormancy) になっている。高齢, 糖尿病, エイズ, 副腎皮質ホルモンによる治療, 慢性腎不全 (人工透析), 抗関節リウマチ薬の抗TNF α 抗体等で免疫力が低下すると, 冬眠していた結核菌が暴れ出す。

III. 獲得免疫と結核

結核感染に対する免疫力はM ϕ , CD4⁺T細胞, NK細胞, γ/δ T細胞, キラー T細胞 (CD8⁺TとCD8⁻T) および肉芽腫形成の総合的な抵抗力である (Fig. 1)。また, 1998年 *Nature* に結核菌H37Rvゲノム全塩基が掲載され, 遺伝子レベルで結核免疫を解析しうることになった。

(1) キラー T細胞 (CD8⁺T細胞)

すなわち、結核における CD8⁺T細胞はマウスで抗結核免疫に重要である (Fig. 2) (当ミニ特集・岡田, 喜多のキラー T細胞・granulysin による結核免疫の項参照)。

MHCクラス I 拘束性の結核菌の 38kDa 蛋白, HSP65 蛋白を認識するマウス CD8⁺ キラー Tや 19kDa 蛋白, Ag85, CFP10 (Mtb11) を認識するヒト CD8⁺ キラー Tが報告されている¹⁰⁾。ESAT-6 抗原に対するキラー Tで HLA-A2 とは 82~90 位の 9 個のアミノ酸 AMASTEGNV が結合してキラー T細胞がこれらを認識する。われわれは世界に先駆けて確立した, ヒト生体内結核免疫応答解析モデル SCID-PBL/hu に, この ESAT-6 ペプチドを投与し, これに特異的で HLA-A2 拘束性を示すヒトキラー Tを生体内で誘導することに初めて成功した²⁾¹²⁾。

(2) ヘルパー T細胞

CD4⁺T細胞が結核免疫に重要であることは MHC Class II (-/-)マウスや CD4 (-/-)マウス, 抗 CD4 抗体投与マウスで明らかとなっている (Th1 と結核免疫につ

いては岡田総説¹⁾ 参照のこと)。

IV. 自然免疫と結核

(1) マクロファージ (Mφ)

結核菌の増殖場所は Mφ 内である。一方, Mφ は異物貪食能と細胞内殺菌能および抗原提示能をもつ。したがって結核菌が優位に立つか, ヒト (生体) が優位に立つかの戦争でもある (詳細は岡田結核文献²⁾³⁾ 参照)。殺菌性ラジカルである活性酸素, 各種殺菌蛋白 ROI や NO などの RNI, TACO, Nramp も結核菌の殺傷に関与する。

(2) Toll-like 受容体および Pathogen Recognition Receptor とマクロファージ・樹状細胞活性化

最近発見された Toll-like receptor (TLR) ファミリーが innate immunity の重要な役割を果たしている¹³⁾。

TLR (TLR1~TLR10) はそのリガンドによって大きく 3 つに分類される (Fig. 3A)。

このうち菌体膜由来の糖脂質を認識する TLR としては, TLR1, TLR2, TLR4, TLR6, TLR9 である。

結核菌の cell wall (LAM, mAGP, total lipid) による応答は TLR2 を介する (Fig. 3B)。一方, 結核菌に対する反応には TLR2 と TLR4 が必要である。病原株の *M. tuberculosis* 由来の Man LAM は Mφ を活性化しないが, 非病原性の抗酸菌は異なる glycolipid Ara LAM よりなり, これは TLR2 を介して Mφ を活性化する。この差が発病の差となる可能性もある。結核菌体成分 19kDa の lipoprotein が TLR2 を介して Mφ を活性化する。また, 抗酸菌 DNA から見いだされた CpG モチーフ (パリンδροーム配列) は感染防御免疫能増強することが示されていたが, CpG レセプターに対する TLR9 が審良らによりクローニングされた。

TLR2 の場合, 細胞内領域の 2 つの変異 (Arg753 Gln と Arg677 Trp) が認められ, Arg753 Gln は敗血症にかか

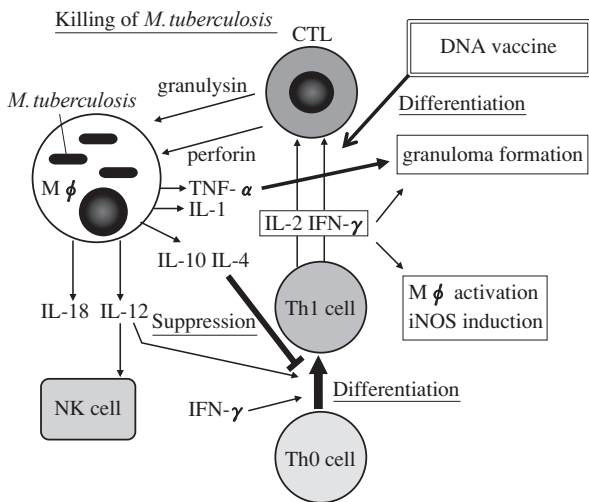


Fig. 1 Mφ and T cell immunity against tuberculosis

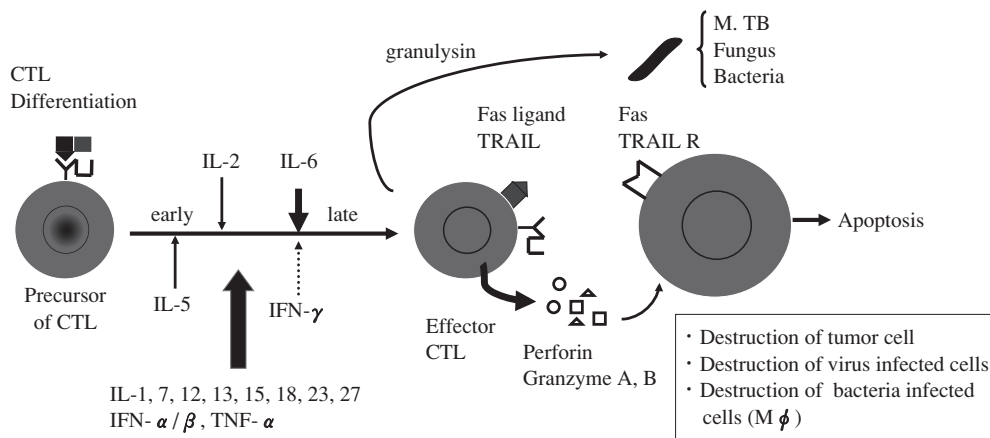


Fig. 2 Induction of CTL and granulysin

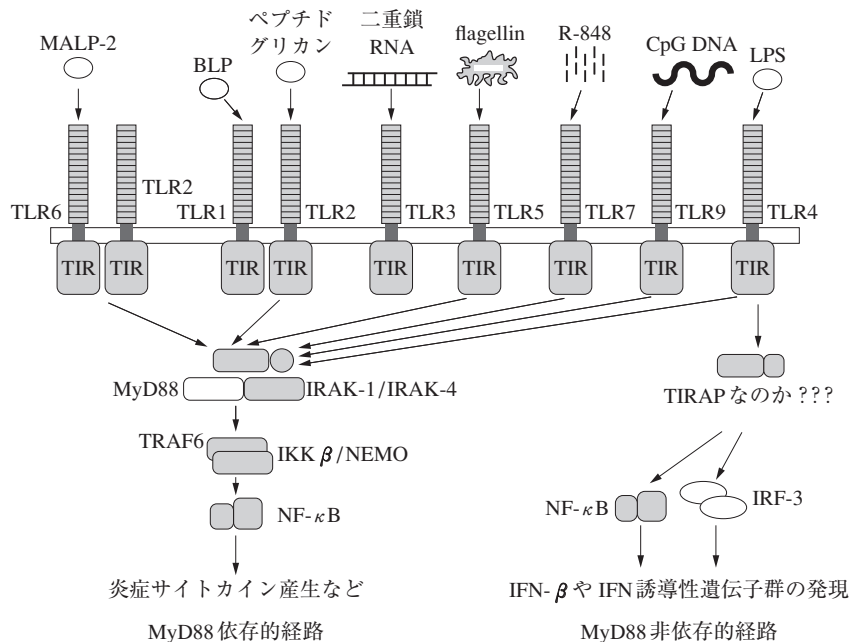


Fig. 3A TLR and pathogens

りやすく、Arg677 Trpはアジア人において *M. leprae* による結節性ハンセン症と関連している。

TLRはそれぞれ病原微生物由来の構成成分を認識する。TLRシグナルを介するシグナル伝達経路には MyD88 を介する MyD88 依存的経路と MyD88 を介さない MyD88 非依存的経路の2つが存在する。主に前者はすべてのTLRを介した炎症性サイトカインの産生を、後者は主に TLR3・TLR4 を介したインターフェロン (IFN) および IFN 誘導性遺伝子群の産生を担う。

この MyD88 非依存的経路を担うアダプター分子が TRIF である。TRIF が TLR3 と TLR4 の MyD88 非依存的経路に共有されているのに対し、TRAM は MyD88 非依存的 (TRIF 依存的) 経路を TLR4 シグナルに特異的にだけ与えるアダプター分子である。また、TIRAP はすべての TLR に共有された MyD88 依存的経路を、TLR1/2/6 と TLR4 シグナル特異的に与える役割をもつ。われわれは竹田との共同研究で TRIF (-/-) × MyD88 (-/-) ダブルノックアウトマウスを用い、結核菌に対する易感染性を解析しつつある。

TLR 以外にも PRR (pathogen recognition receptor) として DC-SIGN, NOD ファミリー, マンノース受容体, スカベンジャー受容体, dectin-1 があげられる。HIV や *M. tuberculosis* は DC-SIGN に結合して樹状細胞に入り込むが、その際、その TLR による自然免疫機構の活性化を抑制し、これらの病原体の生存を有利にする機構が働いていることが示された。NOD1, NOD2 を中心とする CARD ファミリーの分子は、膜貫通領域をもたず、細胞

Fig. 3B TLR と結核菌体成分

結核菌体成分	レセプター
LAM	TLR2
CWS	TLR2/4
peptidoglycan	TLR2/4
19 kDa lipoprotein	TLR2
CpG repeat	TLR9

質蛋白として存在する。NOD2 は、古くより菌体由来の免疫調整物質として知られていた PGN の構成成分である ムラミルジペプチド (MDP) を認識することが示された⁸⁾。

(3) RNAヘリケース (RIG-I, MDA5, LGP1)

TLR-3, -4, -7 はそれぞれウイルス核酸成分である二本鎖 RNA, 一本鎖 RNA, 非メチル化 DNA などのウイルス構成成分を認識し I 型 IFN 産生を誘導する。TLR はウイルスセンサーであると考えられている。一方、細胞内に存在する RNAヘリケース RIG-I (retinoic acid inducible gene I) および MDA5 (melanoma differentiation associated gene 5) は、細胞内に侵入したウイルスを感知するシステムであり、ウイルスに特徴的な二本鎖 RNA や一本鎖 RNA の 5'-triphosphate 構造などを認識し、I 型 IFN 産生を誘導する¹⁴⁾。

(4) 細胞内ウイルスセンサー～RNAヘリケース (RIG-I, MDA5, LGP2)

RIG-I はレチノイン酸で誘導される DExD/boxRNA ヘリケースであるが、ウイルス認識にかかわる分子として

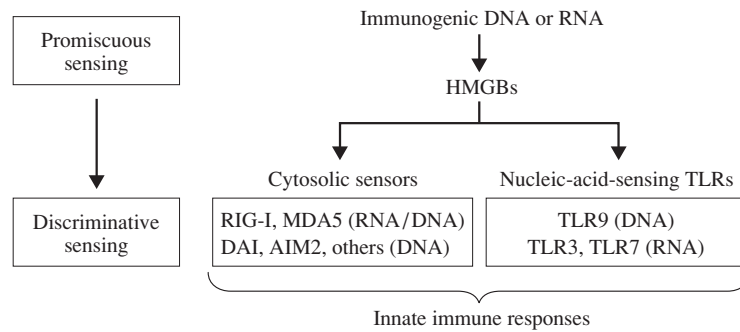


Fig. 3C Intracellular DNA sensor

発見された¹⁴⁾。細胞質に存在する RIG-I は、C 末のヘリケースドメインでウイルスの複製過程でできる二本鎖 RNA を認識し、N 末に存在する 2 つの CARD ドメインから IFN 誘導シグナルを下流へと伝達すると考えられている。MDA5 は RIG-I 同様、N 末に 2 つの CARD および C 末にヘリケースドメインをもつ分子で、RIG-I と相補的にウイルス認識に関与することが報告されている。今のところ人工二本鎖 RNA である polyinosine-polycytidylic acid (poly I:C) が MDA5 のリガンドとして同定されている。LPG2 は負の制御を行う。HVJ-エンベロープベクターはこの RIG-I をより刺激する可能性が示唆されている (Fig. 3C)。

(5) 細胞内 DNA センサー DAI, AIM2, High Mobility Group Box (HMGB)

細胞内 DNA センサーとして、DAI (DNA-dependent activator of IRFs) と AIM2 (absent in melanoma 2) が発見され、自然免疫と獲得免疫を誘発する。また、RLRs (RIG-I like receptor) も細胞内 DNA センサーとして作用する。

HMGB タンパク質でできる HMGB1, HMGB2 および HMGB3 が核酸の万能監視役として機能することが示された。HMGB が存在しないと、核酸による TLR3, TLR7, TLR9 の活性化も低下する。HMGB は乱雑な核酸センサーであり、TLR3, 7, 9, RIG-I, MDA5, DAI, AIM2 は細かい識別力のある核酸センサーである。DNA ワクチンが強力な免疫活性を示すのがこの経路と関与するかどうか興味深い (Fig. 3C)¹⁵⁾。

(6) 樹状細胞

ウイルス感染時において、免疫担当細胞の 1 つである樹状細胞 dendritic cell (DC) は大量の I 型 IFN を産生することが知られている。さらに、DC の中でもプラズマサイトイド DC (pDC) とよばれる集団が特に IFN- α 産生能が高いことが明らかとなってきた。DC はこの pDC とそれ以外のコンベンショナル DC (cDC) の 2 つのサブセットに大きく分けることができる。cDC は GM-CSF 存在下に骨髄細胞より誘導することができる。pDC は

Flt-3-L により骨髄細胞から誘導することができ、TLR7, TLR9 を高発現しているという特徴をもつ。

V. 結核菌抵抗性と宿主免疫

(1) マウスの系統と結核菌抵抗性

結核菌に対する感染性抵抗性はマウスの系統により大きく異なる。結核実験によく使われる C57BL/6 マウスは結核菌抵抗性である。一方 BALB/c マウスは結核菌感受性であることはよく知られた事実である。その理由として、C57BL/6 は I 型ヘルパー T 細胞 (Th1) 優位のマウスであり、BALB/c マウスは II 型ヘルパー T (Th2) 優位のマウスであることがあげられる。C57BL/6 マウスの Th1 機能は BALB/c マウスの Th1 機能の 200 倍であると報告されている。

われわれは種々の系統のマウスのキラー T 細胞誘導機能と結核菌感染抵抗性が相関する結果を最近得たので報告する。特に DBA/1 マウスは BALB/c マウスよりも強い結核菌感受性を発見したので、その実験結果を報告する (Fig. 4, 5, 6)。

DBA/1 マウス脾細胞、BALB/c マウス脾細胞、および C57BL/6 脾細胞をそれぞれ PPD $5 \mu\text{g/ml}$, $20 \mu\text{g/ml}$, 結核死菌 H37Ra $20 \mu\text{g/ml}$, $100 \mu\text{g/ml}$ で刺激して *in vitro* 培養し、5 日後の結核菌抗原 HSP65 に対するキラー T 細胞活性を ^{51}Cr 遊離法で測定した。

その結果、DBA/1 マウスと BALB/c マウス脾細胞中のキラー T 活性は C57BL/6 脾細胞中のキラー T 活性に比較して著明に低下していた (Fig. 5A)。さらに、メモリーキラー T 細胞活性の系では、BALB/c マウス由来のメモリーキラー T 誘導は認められたのに比較し、DBA/1 マウス由来のメモリーキラー T 細胞誘導はほとんど認められなかった (Fig. 4)。一方 IFN- γ 産生においては、DBA/1 マウスの脾細胞のほうが、BALB/c よりも IFN- γ 産生増強が強いことが示された (Fig. 6)。IL-2 産生においては BALB/c が最も低く、C57BL/6 よりやや低下するものの、DBA/1 は強い産生が認められた。これら

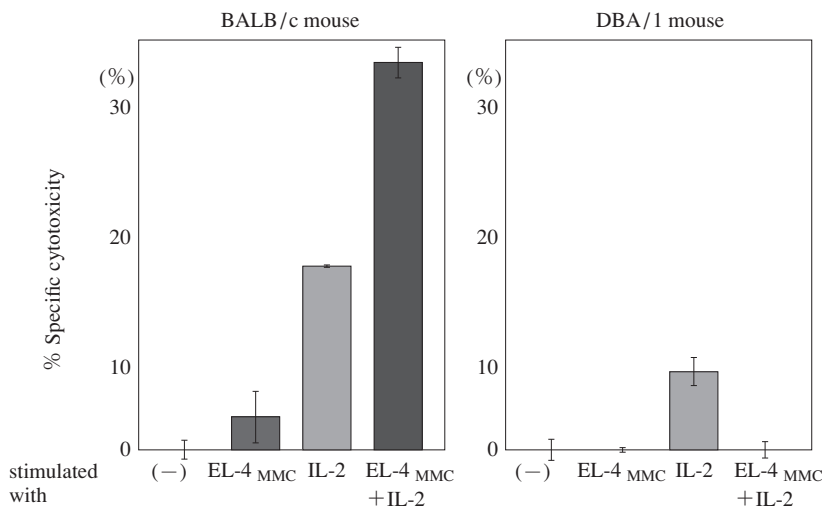


Fig. 4 Comparison of CTL induction *in vitro* against *M. tuberculosis* antigens between DBA/1 mouse and BALB/c mouse (Target EL-4)

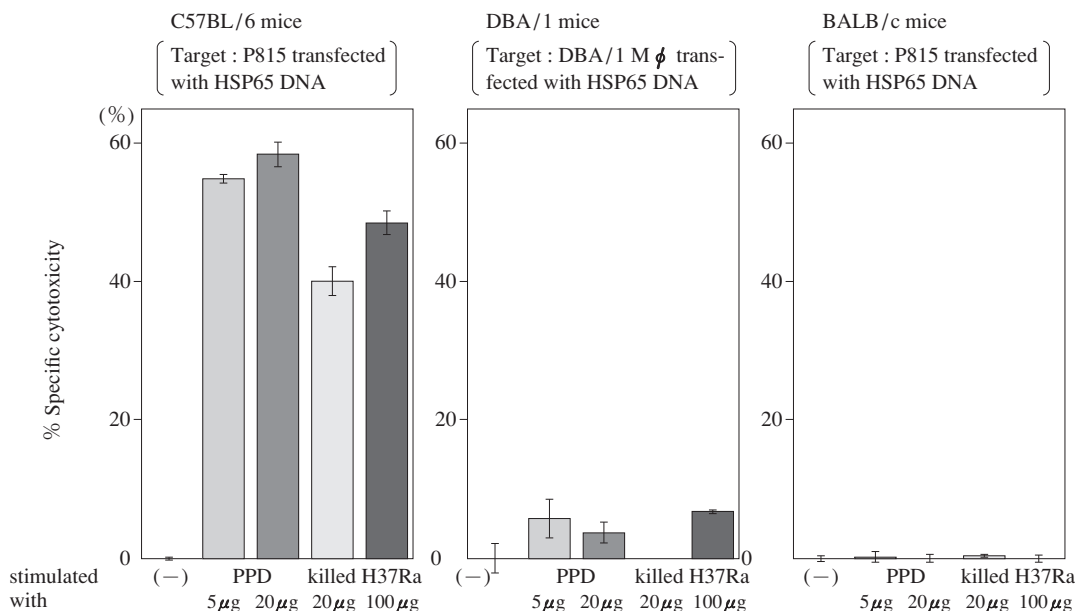


Fig. 5A Comparison of CTL induction *in vitro* against *M. tuberculosis* antigens among DBA/1, BALB/c and C57BL/6 mice

の結果より、結核菌抵抗性とキラー T細胞活性が最も相関することを明らかにした (Fig. 5B)。

VI. サイトカインと結核

(1) キラー T細胞分化とサイトカイン (キラー T細胞分化因子)

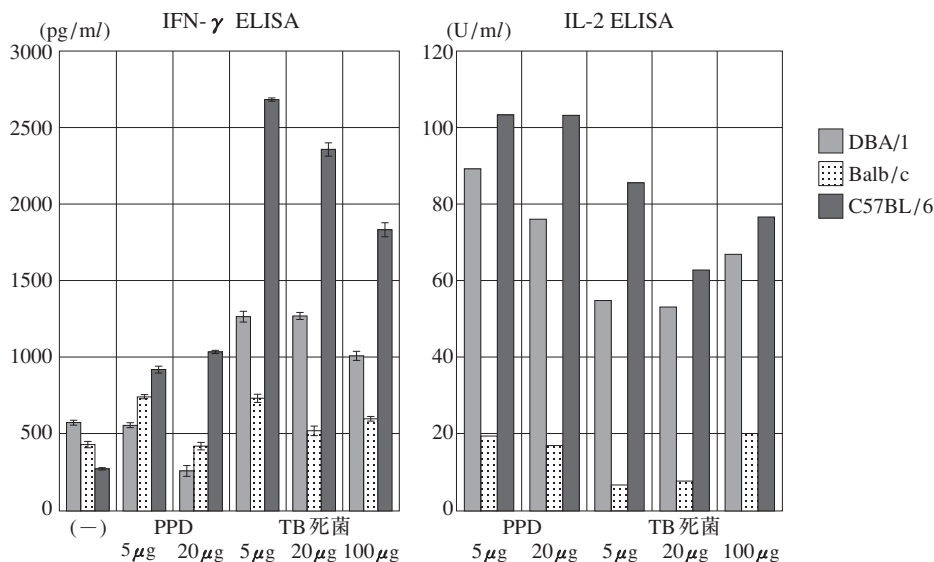
筆者らは CD8⁺ キラー T細胞 (Tc) の誘導にはヘルパー T細胞 (Th細胞) から産生されるサイトカインが必要であることをはじめて明らかにした。クラス II 抗原を認識しキラー T細胞分化因子を産生する Th細胞は CD4⁺ CD

8⁻であり、クラス I 抗原を認識しキラー T細胞分化因子を産生する T細胞は CD8⁺である。また、モノクローナル抗 IL-2 抗体を用いて、IL-2 はキラー T細胞誘導に必要な因子の一つであることを示した (Fig. 2)^{16)~18)}。

さらに、IL-2 とは異なるサイトカインも T細胞分化誘導に必要なことをキラー T細胞分化因子を産生するヒト T細胞ハイブリドーマ、および IL-2 依存性ヒト Th クロンを世界に先駆けて確立し明らかにした。その解析の結果、IL-6、IFN- γ がキラー T細胞分化因子として強力なキラー T分化を誘導することを明らかにした^{15) 16)}。

Fig. 5B mouse strain と結核菌感受性

マウス strain	結核菌感受性免疫能			
	結核菌感受性	結核菌 5×10^5 i.v. 後生存菌数	メモリーキラー T 誘導	IFN- γ 産生能
C57BL/6	+	>300 日	++++	++++
BALB/c	++	250 日	+	+
DBA/1	++++	25 日	-	+++

Fig. 6 IFN- γ and IL-2 productions from DBA/1, Balb/c or C57BL/6 mouse spleen cells

筆者らは IL-6 が Tc 誘導の後期の分化段階に作用することを解明した¹⁶⁾。多剤耐性結核患者 PBL において、これらのキラー T 細胞分化因子すなわち IL-2, IFN- γ , IL-6 の著明な低下を認めた⁸⁾。また、糖尿病合併難治性結核患者では PPD 特異的キラー T の分化誘導の著しい低下を明らかにした⁸⁾。

(2) サイトカインと結核免疫

細胞内寄生細胞（とくに結核菌）は M ϕ に貪食されても殺菌処理されず、細胞内増殖が可能な菌である。種々の機構で M ϕ の殺菌から逃れ、結果的に慢性持続性炎症（慢性感染症）および肉芽腫形成を誘発する。抗結核菌免疫に IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12 が重要であることは解析されている。

(3) IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-12, IL-15 と結核免疫

細菌の貪食に伴って M ϕ が産生するサイトカインのうち、IL-12, IL-18, TNF- α や IL-1 は、T 細胞, NK 細胞および $\gamma\delta$ 型 T 細胞からの IFN- γ 産生誘導に関与している。IFN- γ は、M ϕ を活性化し貪食した菌の殺菌処理を促進するヘルパー T 細胞, キラー T 細胞の分化因子としても作用する。IL-12 と IFN- γ 産生の間にはポジティブフィードバック機構が働いて IFN- γ は M ϕ からの

IL-12 産生を誘導し、IL-12 は T 細胞からの IFN- γ 産生をさらに増幅し、初期防御反応では感染局所に M ϕ を集め、特異的防御免疫が成立する³⁾。

IL-12, IL-18, IFN- γ は $\alpha\beta$ 型 T 細胞の Th1 への分化に重要なサイトカインで、IL-6 や TNF- α と強調して抗原特異的な Th1 を誘導する。Th1 の分化誘導には樹状細胞 (dendritic cells : DC) が重要で、M ϕ よりも高い T 細胞からの IFN- γ 産生誘導活性を示す。DC が末梢リンパ組織に移行して感染抵抗性 T 細胞の分化を誘導する。ファゴソーム内で処理された細菌由来の抗原は class II 分子に結合し CD4⁺ Th1 型 T 細胞により認識される。細胞質に存在する細菌由来抗原はプロテオソームにより分解され class I 分子と会合し、CD8⁺ T 細胞により認識される。CD8⁺ T 細胞は IFN- γ を産生するとともに、殺菌能の低下した M ϕ や菌が感染した非食細胞系細胞を破壊し、あらたに動員されてくる活性化 M ϕ に菌を処理させ、感染防御に関与している。また、IL-15 はメモリーキラー T 細胞を活性化して結核免疫に寄与する。一方、IL-10 は結核免疫の M ϕ 機能を抑制する。そのほか IL-10, ファミリーサイトカインとして IL-19, IL-22, IL-28, IL-29 が報告されているが、IL-10 と同様の機能

をもつのか、または、IL-28, IL-29はIFN- γ とホモロジーがあり、抗ウイルス活性をもつことよりもIL-10と逆の結核免疫機能を示すか興味がある。IL-10, TGF- β , IL-4も結核に対する免疫応答を抑制する。IL-25は、IL-4, IL-5, IL-13の産生を誘導する。

結核性肉芽腫の形成にTNF- α の存在が最も重要である。

(4) IL-23, IL-27, IL-31, IL-32と結核免疫

IL-7, IL-15, IL-17, IL-23, IL-27, IL-31はキラーT分化を誘導した。一方、DNAワクチン(HSP65 DNA+IL-12 DNAワクチン)は、特にIL-32(結核菌刺激特異的に産生。Plos Path 2006)と強いキラーT分化相乗効果を示した。

(5) ヒトサイトカイン産生異常症およびサイトカインレセプター異常と結核感染

ヒトにおいて、IFN- γ 受容体遺伝子に変異がみられた先天性IFN- γ レセプター欠損児に、BCGワクチン注射で重症全身性感染が認められたり、*M. avium*感染症をきたした。マウスにおいてもIFN- γ 遺伝子ノックアウトマウスやIFN- γ 受容体遺伝子ノックアウトマウスでは結核易感染性である³⁾。

TNF- α は肉芽腫形成のみでなく慢性の長期感染結核に重要であり、抗TNF- α 抗体投与マウスや、TNFレセプター(TNF-Rp55)欠失マウス、TNF^{-/-}マウスでは結核菌感染の死亡率が著増し、肉芽腫形成も損なわれた重症の肺結核病理像を示した。さらに、IL-6遺伝子ノックアウトマウスでも結核感染の増悪をきたしたりIFN- γ の産生誘導の欠損がみられ、IL-6も非特異的防御、とくにM ϕ の活性化やキラーT細胞分化を介して特異的な結核免疫に関与している可能性もある。著者らは世界に先駆けてIL-6産生能欠損患者IL-6^{-/-}患者を発見した。この患者は易感染性で肺炎を繰り返し発症した。興味深いことに肺炎感染時CRP陰性で発熱も認められなかった。

IL-12レセプター欠損マウスやIL-12欠損患者では結核菌感染・増殖を抑制できなかった。すなわち、IL-12も抗結核免疫に重要なサイトカインであることが示された。また、rIL-12の投与にてBALB/cマウスの結核菌抵抗性が増し、IL-12の生体内中和で感染増悪をきたす。IL-12p40とIL-12R β 1欠損患者ではIL-12とホモロジーのあるIL-23やIL-23R欠損を伴うことが多い。IL-12欠損、IL-12R欠損患者の易結核菌感染性がIL-23^{-/-}に起因する可能性がある。

(6) サイトカインと結核治療

①マウスの系において、著者らはアデノウイルスベクターにIL-6関連遺伝子(IL-6 DNA+IL-6レセプターDNA+gp130 DNA)を導入し、結核感染治療効果を世界

に先駆けて明らかにした(いままで治療効果を示す治療ワクチンの報告はない)。結核菌に特異的キラーT細胞誘導活性、IL-2産生増強と関連した(IFN- γ DNAも治療ワクチン効果)。

②Condosらは多剤耐性結核の5症例に対して、IFN- γ の吸入治療を試みた。5例中4例で喀痰塗抹で菌陰性化した。しかし、治療中止1カ月後より再度陽性となった。また、胸部CTでは1例で有意な改善、1例で軽度改善、3例で空洞の縮小が観察された。

③肺結核患者に、IL-12投与を行い有効例が報告されている。

④サイトカインIFN- γ , IL-2, IFN- α やG-CSFを多剤耐性結核患者に投与し、投与期間中のみ排菌数が減少した。

(7) 肉芽腫形成とサイトカイン

結核性肉芽腫の形成にTNF- α の存在が最も重要である。近年新しい抗リウマチ薬としてモノクローナル抗TNF- α 抗体がRAに有効であるが、多数の結核患者が発症することが報告されている。MCP-1やRANTESも肉芽腫形成に関与する。

VII. おわりに

最近の獲得免疫と結核、自然免疫と結核、サイトカインと結核についてレビューした。Th17やregulatory T等については各論を参照されたい。

文 献

- 岡田全司:結核ワクチン。「結核」第4版、医学書院、東京、2006、50-58。
- 岡田全司:自然・獲得免疫と疾患:結核。最新医学。2005; 60: 678-696。
- 岡田全司:医学のあゆみ「サイトカイン」state of arts、医歯薬出版、東京、2004、209-213。
- Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al.: Novel prophylactic and therapeutic vaccine against tuberculosis. *Vaccine*. 2009; 27: 3267-3270。
- Yoshida S, Tanaka T, Kita Y, et al.: DNA vaccine using hemagglutinating virus of Japan-liposome encapsulating combination encoding mycobacterial heat shock protein 65 and interleukin-12 confers protection against *Mycobacterium tuberculosis* by T cell activation. *Vaccine*. 2006; 24: 1191-1204。
- Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al.: Evaluation of a novel vaccine (HVJ-liposome/HSP65 DNA+IL-12 DNA) against tuberculosis using the cynomolgus monkey model of TB. *Vaccine*. 2007; 25: 2990-2993。
- Kita Y, Tanaka T, Yoshida S, et al.: Novel recombinant BCG and DNA-vaccination against tuberculosis in a cynomolgus monkey model. *Vaccine*. 2005; 23: 2132-2135。
- Okada M, Kita Y: Tuberculosis vaccine development: The

- development of novel (preclinical) DNA vaccine. *Human Vaccine*. 2010 ; 6 : 1-12.
- 9) Okada M, Kita Y, Nakajima T, et al.: A Novel Therapeutic and Prophylactic Vaccine (HVJ-Envelope/Hsp65 DNA+IL-12 DNA) against Tuberculosis Using the Cynomolgus Monkey Model. *Procedia in Vaccinology*. 2010 ; 2 : 34-39.
 - 10) Flynn JL, Chan J : Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2001 ; 19 : 93-129.
 - 11) Schluger NW, Rom WN : The host immune response to tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ; 157 : 679-691.
 - 12) Tanaka F, Abe M, Akiyoshi T, et al.: The anti-human tumor effect and generation of human cytotoxic T cells in SCID mice given human peripheral blood lymphocytes by the in vivo transfer of the Interleukin-6 gene using adenovirus vector. *Cancer Res*. 1997 ; 57 : 1335-1343.
 - 13) Akira S : Toll-like receptors and innate immunity. *Adv Immunol*. 2001 ; 78 : 1-56.
 - 14) 加藤博巳, 審良静男: RNAウイルス認識におけるMDA5とRIG-Iへの役割. 「Annual Review免疫」. 中外医学社, 東京, 2008, 57-60.
 - 15) Yanai H, Ban T, Wang Z, et al. : HMGB proteins function as universal sentinels for nucleic-acid-mediated innate immune responses. *Nature*. 2009 ; 462 : 99-103.
 - 16) Okada M, Yoshimura N, Kaieda T, et al. : Establishment and characterization of human T hybrid cells secreting immunoregulatory molecules. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981 ; 78 : 7718-7721.
 - 17) Okada M, Sakaguchi N, Yoshimura N, et al. : B cell growth factors and B cell differentiation factor from human T hybridomas. Two distinct kinds of B cell growth factor and their synergism in B cell proliferation. *J Exp Med*. 1983 ; 157 : 583-590.
 - 18) Okada M, Kitahara M, Kishimoto S, et al. : IL-6/BSF-2 functions as a killer helper factor in the in vitro induction of cytotoxic T cells. *J Immunol*. 1988 ; 141 : 1543-1549.

————— Current Topics —————

IMMUNITY AGAINST *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* (INTRODUCTION)

Masaji OKADA

Abstract A third of world's population infected with *Mycobacterium tuberculosis*, and 2 million people die from tuberculosis every year. It is well established that protective to *M. tuberculosis* depends on both CD4⁺ and CD8⁺ T cells^{1)~8)}.

In particular, acquired immunity (cytotoxic T cell, Th1 helper T cell and M ϕ) play an important role for TB infection. Recently, natural immunity also play a very attractive role for the development of TB immunity.

We found that memory CTL is most important for the protection against TB using several kinds of mice. It was demonstrated that DBA/1 mice are more sensitive to TB infection than BALB/c mice (Th2 prone mice). Induction of memory CTL in DBA/1 mice was lower than BALB/c. In contrast, IFN- γ production of DBA/1 mice was higher than BALB/c.

Therefore, famous researchers in the fields of TB immunity reviewed the recent advances of TB immunity, such as (1) T cell immunity and recognition against TB antigen, (2) TLR9

and CpG motif, (3) lipocalin2 and SLPI in natural TB immunity, (4) acquired immunity (CTL) and granulysin. The development novel vaccine (HSP65+IL-12 DNA vaccine), (5) The mechanism of protection against TB, in this mini-review series.

Key words: Immunity against M. TB, T cell, Acquired immunity, Innate immunity

Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center

Correspondence to: Masaji Okada, Clinical Research Center, National Hospital Organization Kinki-chuo Chest Medical Center, 1180 Nagasone-cho, Kita-ku, Sakai-shi, Osaka 591-8555 Japan. (E-mail: okm@kch.hosp.go.jp)