

第88回総会シンポジウム

V. 非結核性抗酸菌症の免疫学的背景

座長 ¹藤田 昌樹 ²菊地 利明

キーワード：免疫応答，サイトカイン，病理学的解析，栄養状態，過敏性肺臓炎

シンポジスト：

1. 非結核性抗酸菌の免疫学基礎的背景
多田納豊（島根大学医学部微生物・免疫学）
2. 病理所見から解析する非結核性抗酸菌症の免疫動態
日比谷健司（琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科，松本歯科大学歯学部）
3. 非結核性抗酸菌と栄養
永田忍彦（福岡大学筑紫病院呼吸器内科）
4. Hot tub lung の病態解明
大東久佳（埼玉医科大学国際医療センター）

肺非結核性抗酸菌症の患者は，中高年の女性を中心に増え続けている。その背景を把握するためには，本症における宿主免疫応答の理解を深めることが重要と考え，福岡大学の藤田昌樹先生と本シンポジウムを企画した。藤田先生のオープニングリマークの後，4人のシンポジストの先生方にご登壇していただき，本症の免疫学基礎的背景，本症の病理所見から見た免疫動態，栄養状態と本症との関連，さらには本症が過敏性肺臓炎の病型を呈する病態について，それぞれ次のご講演をいただいた。

島根大学の多田納豊先生には，基礎的な立場から非結核性抗酸菌症の免疫応答についてご講演をいただいた。その中で多田納先生は，マクロファージの抗酸菌に対する殺菌活性には，活性化窒素とアラキドン酸との共同作用が重要であることを示されたうえで，*Mycobacterium avium* complex (MAC) の感染宿主において誘導される免疫抑制性マクロファージが肺MAC症の病態形成に関わっていることを示された。

琉球大学の日比谷健司先生には，臨床病理の観点から

ご講演をいただいた。日比谷先生らは，結核症において確立された組織分類（滲出性反応と増殖性反応）を，非結核性抗酸菌症の病態解析に応用され，滲出性反応を呈する空洞病変ではマクロファージ内に多くの菌を認めるのに対し，増殖性反応の肉芽腫内では菌量が少なく，組織像と菌量の違いは宿主の免疫応答の違いによるのではないかと結論付けられた。

福岡大学の永田忍彦先生には，実地臨床の立場から，栄養状態と非結核性抗酸菌症の進展との関連をご報告いただいた。その中で永田先生は，ご自分の臨床データを多変量解析され，body mass index (BMI)，罹病期間，末梢白血球数が，非結核性抗酸菌症の病変の拡がりに関係していることを示された。BMIの低下が非結核性抗酸菌症の進展の原因なのか結果なのかは不明であるが，痩せた患者ほど非結核性抗酸菌症の病変が有意に進展していたという事実は，非結核性抗酸菌症の治療戦略を考えていくうえで重要な知見と思われる。

埼玉医科大学の大東久佳先生には，MACによる過敏性肺臓炎Hot tub lungについてお話ししていただいた。Hot tub lungの患者由来の*M. avium*は，マウスでも過敏性肺臓炎様の病態を引き起こしたことから，菌株自体の免疫原性がHot tub lungの病態に重要と考えられた。さらに遺伝子欠損マウスなどを用いた解析から，宿主の自然免疫であるTLR9-MyD88シグナルと，肺CD11c⁺CD11b⁺樹状細胞が病態形成に関わっていることを示された。

肺非結核性抗酸菌症の病態は，おのおのの症例で当然異なり，おそらく，今回シンポジストの先生方が取り上げられた要因が様々に絡み合っており，お一人お一人の病態が成り立っているものと思われる。本シンポジウムで議論された内容を通して，肺非結核性抗酸菌症の病態に対

¹福岡大学病院呼吸器内科，²東北大学大学院医学系研究科呼吸器内科学分野

連絡先：藤田昌樹，福岡大学病院呼吸器内科，〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1
(E-mail: mfujita@fukuoka-u.ac.jp)
(Received 18 Sep. 2013)

する理解が免疫学的に深まり、将来的に診療の向上へと つながっていくことが期待される。

オープニングリマーク

福岡大学病院呼吸器内科 藤田 昌樹

近年、肺非結核性抗酸菌症症例は増加傾向を示している。治療に対して抵抗性ということもあり、おそらく近い将来結核死者数を追いつくのではないかと推計も出されている。治療の進歩が求められる呼吸器感染症の一つであることは異論がない。しかしながら、非結核性抗酸菌の免疫学的背景はいまだ不明な部分が多い。結核菌と異なり、本症は環境常在菌により発症する疾患であり、どういう個体に感染するのか、なぜ感染するのか不明な部分が多い。また、緩徐な進行を示す症例が多いが、その中に急速に悪化するグループが存在することが知られている。菌側因子が問題なのか、個体感受性が問

題なのか、議論が絶えない。最近開発された関節リウマチへの生物学的製剤や、抗癌剤化学療法、HIV感染、栄養状態不良などは、免疫動態へ影響を与え、肺非結核性抗酸菌症の病像を修飾している。どう対処していくのか、手をこまねいているのが正直な現状だろう。これらの疑問に対する直接的な回答を与えることは困難だが、肺非結核性抗酸菌症の免疫学的背景への理解を深め、新たな治療戦略の端緒を開くことを目的に本シンポジウムを企画した。免疫学基礎的背景の解説、病理所見からの解析、栄養状態の関与、Hot tub lungの病態について各演者とDiscussionを行っていききたい。

1. 非結核性抗酸菌の免疫学基礎的背景

島根大学医学部微生物・免疫学 多田納 豊, 佐野 千晶, 金廣 優一, 富岡 治明

はじめに

細胞内寄生菌である抗酸菌に対する宿主抵抗性においては、マクロファージ (MΦ) による殺菌メカニズムが重要な役割を担っている。また、抗酸菌に対するMΦの殺菌能の発現には、生体・組織単位の大きな視点でとらえると、感染MΦを中心とした免疫担当細胞間の相互作用、なかでもサイトカインネットワークによる細胞性免疫機構の活性化が必須である。一方、抗酸菌を貪食したMΦ細胞そのものについて焦点をあてると、MΦが発現する殺菌エフェクターの効力に依存していると言える。

したがって、抗酸菌の感染により形成されるMΦを中心としたサイトカインネットワークおよび抗菌活性発現と、それに対する抗酸菌の抵抗性発現のメカニズムの解明は、生命現象の一端を明らかにすることのみならず、難治性である抗酸菌感染症の治療法の確立に大いに資するものと思われる。われわれの教室では、非結核性抗酸菌 (NTM) に対する宿主の抵抗性発現における、①MΦの殺菌能・増殖阻害能について、および、②抗酸菌に対する宿主抵抗性に関わるMΦとT細胞を中心としたサイトカインネットワークについての観点から、基礎的検討を行っている。

MΦの殺菌メカニズムと抗酸菌のMΦ殺菌メカニズムからのエスケープ

MΦの細菌に対する増殖阻害や殺菌などの抵抗性メカニズムについては、活性酸素分子種 (ROI)、活性化窒素分子種 (RNI)、遊離脂肪酸 (FFA)、塩基性殺菌ペプチド・蛋白などが知られており、なかでもROIとRNIは、MΦの主要な殺菌エフェクターである (Table 1)。

Table 1 Antimicrobial mechanisms of macrophages

1. Oxygen-dependent
Reactive oxygen intermediates (ROI)
Peroxidase (Fe^{2+})-dependent halogenation reaction: OCl^-
Reactive nitrogen intermediates (RNI)
2. Oxygen-independent
Free fatty acids (FFA)
Antimicrobial proteins and peptides
Lysosomal hydrolases
Iron-binding protein (transferrin, lactoferrin)
Nramp1: transports divalent metals from the phagosomal space
Small-molecule chelators
Arginase
Complement elements
Indoleamine 2, 3-dioxygenase: depletion of tryptophan
Apoptosis

他方、典型的な細胞内寄生菌である抗酸菌においては、基本的には宿主MΦ内での増殖力あるいはMΦの殺菌メカニズムに対する抵抗性の強弱といったいわゆる菌の宿主体内での増殖性、滞留性、侵襲性に関わる因子によってビルレンスが規定されている (Table 2)¹⁾。なお、Table 2は、特にNTMにおけるビルレンス遺伝子についてリストアップしたものであるが、抗酸菌のビルレンス遺伝子は、基本的に結核菌を中心に調べられており、NTMにおいては、それに付随した形での報告が多く、それほど研究が進んでいない。

当教室ではこれまでに、ROI, RNI, FFAが、MΦ内の結核菌、*Mycobacterium bovis* BCG (BCG), *Mycobacterium avium* complex (MAC)などの抗酸菌の殺菌メカニズムにおいてどのように関わっているのかについて検討してきており、ROI, RNI, FFAは、結核菌やMAC感染後に経時的に、シーケンシャルに産生されてくることが認められている²⁾³⁾。また、抗酸菌の感染したMΦに対するROI, RNI, およびFFAの産生を抑制する種々の阻害剤を用いたMΦ内の抗酸菌に対する影響についての検討では、これらの阻害剤の処理により細胞内の抗酸菌の増殖能が増強されることから、ROI, RNI, およびFFAが、抗酸菌に対する抗菌エフェクターとして機能することが示唆されており¹⁾、また特に、RNIとFFAとの共同作用が、抗酸菌に対する殺菌メカニズムにおいて重要な役割を担っていることが示されている^{2)~4)}。しかしながら、抗酸菌におけるROIやRNIの関与については、否定的な報告も多い。例えば、p47^{phox}やgp91^{phox}の遺伝子欠損または機

能欠損マウスの結核菌に対する殺菌能は、野生型マウスのそれとほとんど変わらないことや⁵⁾⁶⁾、NOS2欠損マウス由来のMΦのMACに対する抗菌活性は、MACの弱毒株、強毒株にかかわらず、野生型マウス由来のMΦのそれとは変わらないことが報告されている⁷⁾。

また、ファゴソーム-リソソーム融合はMΦの抗菌活性発現において、とても重要な役割を担っている。リソソーム内には多様な殺菌性物質が蓄積されており、このリソソームと菌を内包するファゴソームが融合することにより、多くの殺菌蛋白や殺菌ペプチドなどが菌に対して作用できるようになる。しかしながら、結核菌をはじめとする病原性抗酸菌は、ファゴソーム・リソソーム融合 (P-L fusion) 阻害因子やファゴリソソームのacidification阻害因子を発現し、このP-L fusionの形成、および機能を抑制することが知られている⁸⁾。

近年、MΦの細胞内に局在している抗酸菌に対する抵抗性メカニズムの一つとして、アポトーシスに連動した殺菌メカニズムが報告されている。例えば、ATPの活性化シグナルにより誘導されるMΦのアポトーシスに連動して、MΦ内に局在する結核菌やBCG菌に対する殺菌作用が強く誘導されるが、この場合のMΦ殺菌能は、ROIやRNIには依存しないものとされている。

MΦの細胞内抗酸菌に対する抵抗性発現におけるアポトーシスの意義

近年、細胞内寄生菌に対する宿主細胞のアポトーシスの意義について多くの報告がなされている。例えば、

Table 2 Virulence genes of *Mycobacterium* (focusing on nontuberculosis *Mycobacterium*)

Genes (products) and functions	Contribution to virulence	Mycobacterial species
<i>fbpA, B, C</i> genes: Fibronectin (FN)-binding protein (antigen 85)	Adherence to host cells? Biosynthesis of mAGP complex	MTB, MAC, MLR
<i>fap</i> gene: FN-attachment protein	Adherence to host epithelial cells	MTB, MAC, MLR
<i>mce</i> gene: EGF-binding protein	Intracellular invasion and growth Intracellular growth?	MTB, MAC, MSG MTB, MAC
<i>mig</i> gene: acyl CoA synthetase	Intramacrophage growth	MAC
<i>erp</i> gene: exported repetitive protein	Intramacrophage growth	MTB, MSG, MLR
<i>mag</i> gene: PE/PE-PGRS	Intramacrophage growth	MMR, (MTB)
<i>sod</i> gene: superoxide dismutase	Intramacrophage growth (elimination of ROI)	MTB, MAC, MSG
<i>katG</i> gene: catalase/peroxidase	Intramacrophage growth (elimination of ROI)	MTB, MAC
<i>noxR1</i> gene: NoxR1 protein	Intramacrophage growth (elimination of ROI and RNI)	MTB, MSG
<i>ahpC</i> gene: alkylhydroperoxide reductase	Intramacrophage growth (elimination of ROI and RNI?)	MTB, MBV, MSG, MLR
<i>oxyR</i> gene: induction of ROI-eliminating system	Intramacrophage growth (elimination of ROI)	MBV, MSG, MLR
<i>tlyA</i> gene: hemolysin, cytolysin	Intramacrophage growth (escape into cytosol)	MTB, (MAC)
<i>ald</i> gene: alanine dehydrogenase	Biosynthesis of cell wall	MTB, MBV, MSG
<i>asd</i> gene: aspartate semialdehyde dehydrogenase	Biosynthesis of cell wall	MTB, MSG
<i>ask</i> gene: aspartokinase	Biosynthesis of cell wall	MTB, MSG
<i>pgsA, pimB, F</i> genes: acyltransferase, mannosyltransferase	Biosynthesis of PIM, LM, and LAM	MTB, MSG
<i>sigF</i> gene: sigma factor	Resistance to ROI and anaerobic stress	MTB, MBV, MAC

MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; MAC, *Mycobacterium avium* complex; MBV, *M. bovis*; MSG, *M. smegmatis*; MLR, *M. leprae*; MMR, *M. marinum*; ROI, reactive oxygen intermediates; RNI, reactive nitrogen intermediates; FN, fibronectin; mAGP, mycolylarabinogalactan peptidoglycan; LAM, lipoarabinomannan; PIM, phosphatidylinositol mannoside; LM, lipomannan.

Salmonella, *Yersinia*, *Chlamydia*, *Legionella*などにおいては、感染細胞からのエスケープと、それに続く感染菌の播種性が増強され、これらの感染菌にとっては、宿主細胞のアポトーシスが有利に働く。一方、*Shigella*, *Listeria*などでは、アポトーシスにより惹起された好中球の集積と炎症に伴って宿主の感染防御能が増強され、感染菌にとっては不利に働く。他方、抗酸菌においては、結核菌の弱毒株や、BCG菌などの病原性の低い抗酸菌が感染したMΦでは、アポトーシスが誘導され、それに連動した殺菌作用の増強が報告されている。このような抗酸菌感染MΦにみられるアポトーシスについては、結核菌の弱毒株 (H37Ra) では、結核菌感染に伴い産生されるTNFのシグナル、さらには、ミトコンドリアの外膜の障害によりMΦのアポトーシスが強く誘導されるが、強毒株 (H37Rvなど) では、MΦのアポトーシスは誘導されにくく、むしろネクローシスが誘導され、感染菌の宿主内での感染拡大が惹起されることが認められており、MΦのアポトーシスそのものは、抗酸菌のMΦ内での生き残りに対しては不利に働いているものと考えられる。また、ATP、ピコリン酸、 H_2O_2 などでMΦを処理することにより強制的に誘導したアポトーシスにおいても、それに連動して、MΦ内の結核菌、BCG菌、MACに対する殺菌能の増強作用が認められることが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

しかしながら、NTMと宿主MΦの細胞死誘導との関係については、次のような報告がいくつか散見されるのみである。

①MACについては、宿主MΦのアポトーシスを起こした培養系に新しいMΦを添加することにより、生残菌数を90%程度減らすことができるという報告がある¹¹⁾、他方では、確かにアポトーシス細胞内のMACの菌数は若干減るものの、この発生したアポトーシス小胞を生体内での拡散に利用するといった報告もあり¹²⁾、MAC感染宿主におけるアポトーシスの意義については、未だ不明である。

②*M.kansasii*では、臨床分離株の中でも高増殖能を示す強毒株では、ネクローシスが認められることや、*M.kansasii*によるアポトーシスの誘導についての報告例もあるが、実際にこれらの細胞死が宿主または*M.kansasii*にどのような影響を及ぼしているのかについては不明である¹³⁾¹⁴⁾。

③最近では、*M.kansasii*や*M.abscessus*などが、NLRP3インフラマソームを活性化してcaspase-1の活性化を介するIL-1 β やIL18の活性化・分泌を誘導する報告が相次いでなされた。これらの論文中には、細胞死についての関連性の直接的な記載はされていないが、caspase-1の活性化は細胞死の一種であるピロトーシス誘導への関与が知られており、このcaspase-1の活性化シグナルは抗酸菌

感染による細胞死誘導と殺菌機構との連動性になんらかの関与をしている可能性も考えられる¹⁵⁾¹⁶⁾。

このように、宿主細胞のアポトーシスに連動した殺菌メカニズムについては、NTMに対する抵抗性にどのように働いているのか、また、宿主MΦの細胞死の種類についても、アポトーシスであるのか、またはピロトーシスであるのか、どちらでも同じような作用を及ぼすのか、依然として不明な点が多いのが現状である。

このような疑問を解決すべく、当教室では、MACを供試して、ATPで誘導されるMΦのアポトーシスと殺菌能増強作用の関連性について検討を行ってきた。しかしながら、上記のごとく弱毒結核菌株やBCG菌で認められるような、MΦのアポトーシスに連動した殺菌能増強作用は、認められなかった。そこで次に、非病原性抗酸菌の*M.smegmatis* SM14株 (SM14) を供試して、抗酸菌に対するアポトーシスと連動した殺菌機構の解明を試みた。その結果、SM14感染後のマウス腹腔MΦをATPで処理した場合、ATP処理後4~6時間頃から、アポトーシスの誘導が認められ (成績省略)、また、その際の感染SM14の生残菌数においても、ATP処理後6時間以降に減少が観察された (成績省略)。このように、ATPによるMΦのアポトーシスの誘導とそれに連動した形での細胞内のSM14に対する殺菌能増強作用が認められた。しかしながら、MΦのATPによる細胞死誘導に関わるシグナル伝達において、どの段階のシグナルが殺菌作用とクロストークするのかについて明らかにするためにcaspase-3およびcaspase-1阻害剤を用いて検討したが、ATPによる細胞死はcaspase-3阻害剤、およびcaspase-1阻害剤いずれの阻害剤でも抑制されず、さらに、細胞死誘導に連動した殺菌能増強作用の抑制効果も認められなかった。

ATPによるMΦのアポトーシスの誘導については、P2X₇レセプターから、JNKまたはp38 MAP Kinaseを介したcaspase-3の活性化によるものや、caspase-1の活性化を介した細胞死の誘導などが報告されているが¹⁷⁾¹⁸⁾、他方、caspase-1やcaspase-3に依存しない細胞死誘導の系が働いている可能性もあり¹⁹⁾、ATPによる細胞死誘導には、非常に複雑なメカニズムが関与している可能性が考えられた。

そこで、ATP以外の既存のアポトーシス誘導剤についても同様の検討を行ったところ、Apoptosis activator IIにおいて、MΦに対するアポトーシス誘導能と、細胞内のSM14に対するアポトーシスに連動した殺菌能増強作用が認められた (成績省略)。Apoptosis activator IIはApaf-1を多量体化させることによりアポトソームを活性化し、caspase-3の活性化を介したアポトーシスを誘導することが知られている。そこで、caspase-3阻害剤を用いて阻害実験を行った結果、部分的な細胞死誘導抑制と、そ

れに伴った、部分的な殺菌増強作用の低下が認められた。これらの成績から、caspase-3の活性化より下流のところに、部分的ではあるが、細胞内抗酸菌に対する殺菌機構とクロストークするメカニズムが存在する可能性が示唆された（成績省略）。

抗酸菌感染宿主におけるサイトカインネットワークと感染抵抗性発現のメカニズム

抗酸菌の感染刺激によるMΦの活性化やサイトカインネットワークの形成とそのバランスは、宿主における抗酸菌に対する感染抵抗性、または抗酸菌の感染の成立と進展、および病態形成において非常に重要である²⁰⁾²¹⁾。

抗酸菌をはじめとする細胞内寄生菌に対するMΦの殺菌メカニズム発現においては、Th1の活性化とそれにより産生されるTh1系サイトカインが重要であるが、抗酸菌感染時に誘導されるNKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、CD1 restricted T細胞や細胞傷害性T細胞もまたIFN- γ を産生し、MΦの活性化に関わっている。しかしながら、IFN- γ をはじめとする炎症性サイトカインの持続的な発現は組織障害、ひいては病態の悪化が惹起されてしまうため、その制御には抗炎症性サイトカインを産生するTh2細胞やTreg細胞の誘導が必須である。ところが、抗炎症性サイトカインの不適切な誘導は、抗酸菌感染に対する宿主の抵抗性の低下を引き起こす。従って、抗酸菌の生体内への侵入時には、これらのサイトカインが複雑に絡み合った、多種の細胞間相互作用の絶妙なバランスの下で、抗酸菌の宿主への感染の成立、もしくは宿主による感染抵抗が成り立っている。

IL-17の細菌感染防御における重要性は、細胞外寄生性細菌である肺炎桿菌感染マウスモデルでの報告をはじめ、数々の病原菌、特に細胞外増殖性細菌や真菌を中心として明らかになってきている。細胞内寄生菌である抗酸菌においてもIL-17は重要な働きをもつことが知られており、結核菌の感染の際には、産生されたIL-17により、IL-17レセプターをもつ、内皮細胞や繊維芽細胞などのIL-17応答性細胞からG-CSFやCXCL8が発現され好中球浸潤の誘導や、 β デフェンシンなどの抗菌性ペプチドの発現が惹起されること、また、結核菌やBCG菌の感染において、IL-17応答性に感染局所へのTh1細胞浸潤の誘導や、肉芽腫の形成が惹起されるといった報告がなされている。

結核菌やBCG菌においては、これら抗酸菌の感染初期に誘導されるIL-17産生細胞としての $\gamma\delta$ T細胞の重要性についての報告が多数されているが、当教室では、MAC感染MΦによるTh17の誘導能についての検討を進めてきており、興味深い結果が得られている（論文投稿中）。

おわりに

抗酸菌感染に対して、宿主では、大きくは生体・組織レベル、局所的には1細胞レベルでの、様々な防御機構が働いており、他方、抗酸菌もまた、それに対抗するための多くの機構を備えている。

そのような中、細胞レベルにおいて、自身の死と引き換えに、細胞内に局在する抗酸菌に対してより強力な殺菌システムが機能しうることは、大変興味深い現象である。

また、特に近年では、感染免疫における自然免疫応答および獲得免疫応答におけるIL-17の重要性を示す報告が多くなされており、IL-17の多彩な機能が明らかになりつつある。IL-17を産生する細胞の種類も多岐にわたり報告されており、また最近では、ヒトにおいてMAC感染MΦ自身もIL-17を産生するソースとして機能しているという報告もあるが²²⁾、抗酸菌感染防御システムにおけるIL-17産生細胞の分化誘導やIL-17の時間的・量的な調節メカニズム、さらには、感染抗酸菌によるそれらの制御機構については未解明な点が多く残されている。

このような細胞レベルまたは組織レベルでの感染防御システムを人為的に調節できれば、現在問題となっているNTM症の治療の長期化および難治傾向に歯止めをかけられる可能性が考えられるため、今後、より詳細な検討を行う予定である。

文 献

- 1) 清水利朗, 富岡治明: 抗酸菌に対する新しいタイプのマクロファージ殺菌メカニズム. *Jpn J Leprosy*. 2009; 78: 283-291.
- 2) Akaki T, Sato K, Shimizu T, et al.: Effector molecules in expression of the antimicrobial activity of macrophages against *Mycobacterium avium* complex: roles of reactive nitrogen intermediates, reactive oxygen intermediates, and free fatty acids. *J Leukoc Biol*. 1997; 62: 795-804.
- 3) Akaki T, Tomioka H, Shimizu T, et al.: Comparative roles of free fatty acids with reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates in expression of the antimicrobial activity of macrophages against *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121: 302-310.
- 4) Tomioka H, Sato K, Sano C, et al.: Effector molecules of the host defence mechanism against *Mycobacterium avium* complex: the evidence showing that reactive oxygen intermediates, reactive nitrogen intermediates, and free fatty acids each alone are not decisive in expression of macrophage antimicrobial activity against the parasites. *Clin Exp Immunol*. 1997; 109: 248-254.
- 5) Adams LB, Dinuer MC, Morgenstern DE, et al.: Comparison of the roles of reactive oxygen and nitrogen intermediates in the host response to *Mycobacterium tuberculosis* using

- transgenic mice. *Tuber Lung Dis.* 1997 ; 78 : 237-246.
- 6) Cooper AM, Segal BH, Frank AA, et al.: Transient loss of resistance to pulmonary tuberculosis in p47^{phox-/-} mice. *Infect Immun.* 2000 ; 68 : 1231-1234.
 - 7) Gomes MS, Flório M, Pais TF, et al.: Improved clearance of *Mycobacterium avium* upon disruption of the inducible nitric oxide synthase gene. *J Immunol.* 1999 ; 162 : 6734-6739.
 - 8) Tomioka H: Prospects for the development of new anti-TB drugs based on novel targets related to the host-parasite relationship in tuberculosis. In: *Emerging Trends in Antibacterial Discovery: Answering the Call to Arms, Part III Microbial communities and interactions with the Host*, Alita A. Miller and Paul F. Miller ed., Caister Academic Press, Norfolk, UK, 2011, 241-279.
 - 9) Fairbairn IP, Stober CB, Kumararatne DS: ATP-mediated killing of intracellular mycobacteria by macrophages is a P2X₇-dependent process inducing bacterial death by phagosome-lysosome fusion. *J Immunol.* 2001 ; 167 : 3300-3307.
 - 10) 多田納豊, 清水利明, 富岡治明, 他: ピコリン酸によるマクロファージの *Mycobacterium avium* 殺菌能増強作用とアポトーシスとの関連性. *日本化学療法学会雑誌.* 2007 ; 55 : 358-362.
 - 11) Fratazzi C, Arbeit RD, Carini C, et al.: Programmed cell death of *Mycobacterium avium* serovar 4-infected human macrophages prevents the mycobacteria from spreading and induces mycobacterial growth inhibition by freshly added, uninfected macrophages. *J Immunol.* 1997 ; 158 : 4320-4327.
 - 12) Early J, Fischer K, Bermudez LE: *Mycobacterium avium* uses apoptotic macrophages as tools for spreading. *Microb Pathog.* 2011 ; 50 : 132-139.
 - 13) Sohn H, Kim KW, Kang HB, et al.: Induction of macrophage death by clinical strains of *Mycobacterium kansasii*. *Microb Pathog.* 2010 ; 48 : 160-167.
 - 14) Guérardel Y, Maes E, Briken V, et al.: Lipomannan and lipoarabinomannan from a clinical isolate of *Mycobacterium kansasii*: novel structural features and apoptosis-inducing properties. *J Biol Chem.* 2003 ; 278 : 36637-36651.
 - 15) Chen CC, Tsai SH, Lu CC, et al.: Activation of an NLRP3 inflammasome restricts *Mycobacterium kansasii* infection. *PLoS One.* 2012 ; 7 : e36292.
 - 16) Lee HM, Yuk JM, Kim KH, et al.: *Mycobacterium abscessus* activates the NLRP3 inflammasome via Dectin-1-Syk and p62/SQSTM1. *Immunol Cell Biol.* 2012 ; 90 : 601-610.
 - 17) Noguchi T, Ishii K, Fukutomi H, et al.: Requirement of reactive oxygen species-dependent activation of ASK1-p38 MAPK pathway for extracellular ATP-induced apoptosis in macrophage. *J Biol Chem.* 2008 ; 283 : 7657-7665.
 - 18) Le Feuvre RA, Brough D, Iwakura Y, et al.: Priming of macrophages with lipopolysaccharide potentiates P2X₇-mediated cell death via a caspase-1-dependent mechanism, independently of cytokine production. *J Biol Chem.* 2002 ; 277 : 3210-3218.
 - 19) Kroemer G, Martin SJ: Caspase-independent cell death. *Nat Med.* 2005 ; 11 : 725-730.
 - 20) Tomioka H: Adjunctive immunotherapy of mycobacterial infections. *Curr Pharm Des.* 2004 ; 10 : 3297-3312.
 - 21) Tomioka H, Tatano Y, Sano C, et al.: Development of new antituberculous drugs based on bacterial virulence factors interfering with host cytokine networks. *J Infect Chemother.* 2011 ; 17 : 302-317.
 - 22) Vazquez N, Rekka S, Gliozzi M, et al.: Modulation of innate host factors by *Mycobacterium avium* complex in human macrophages includes interleukin 17. *J Infect Dis.* 2012 ; 206 : 1206-1217.

2. 病理所見から解析する非結核性抗酸菌症の免疫動態

^{1,2}日比谷健司, ¹健山 正男, ¹藤田 次郎

¹琉球大学大学院感染症・呼吸器・消化器内科 (第一内科), ²松本歯科大学歯学部

はじめに

近年, 呼吸器疾患の臨床現場において非結核性抗酸菌症 (特に *Mycobacterium avium* complex, 以下 MAC 症) の重要性が高まりつつある。肺 MAC 症の病型として, i) 線維・空洞型, ii) 結節・気管支拡張型, および iii) 免疫抑制患者に認められる播種型など, きわめて多彩である。臨床的には, それぞれの病型の好発年齢, 性別, 基礎疾患, 臨床像, 画像所見, 臨床経過, および予後などを理解しておく必要がある。一方, 病理像からは, 画像所見では得られない生体反応を解釈することが可能とな

る。単純に肉芽腫の組織像, 菌量, 菌の分布からも生体の免疫応答は理解可能であり, また病巣に集簇している細胞の種類, および細胞に発現する様々な分子を解析することで, 詳細な生体応答を捉えることが可能となる。さらに病巣内のリンパ球の位置関係を解析することで細胞間のクロストークを読むことができ, より立体的に病態を理解することが可能となる。

免疫応答宿主に認められる肺 MAC 症例

筆者らは, 上述した多彩な MAC 症を対象に, 結核症において確立された組織分類である滲出性反応と増殖性

反応という分類を応用し、その臨床的な意義付けを行ってきた^{1)~4)}。ここでは免疫応答宿主に認められる肺病巣の解析結果を記す (Fig. 1)¹⁾。

空洞病変や、滲出性反応を呈する病変では、より多くの菌体をマクロファージ内に認め、感染型として定義される変化であった。一方、増殖性反応に移行するに従い、肉芽腫内の菌量は少なく、宿主応答型と定義される変化であった。また乾酪壊死を有する増殖性結節と乾酪壊死を有さない結節では、菌量は前者で有意に多く、後者では菌体を認めることは稀であった。これらの病理学的解析結果は、線維・空洞型と結節・気管支拡張型の病態が異なっていることを示唆するものであり、組織像および菌量の違いは、MACに対する生体の免疫応答の差異を示しているものと考えられた。

HIV感染に認められるMAC症

(1) 播種性MAC症

播種性MAC症は細胞性免疫能が極度に低下した患者でしばしば認められる。播種性MAC症は、その多くは経腸感染であり、初感染病巣を腸粘膜と腸間膜リンパ節に認める。最も典型的な組織像は、無構造な組織球の集簇像であり、リンパ球がわずかに滲出する。こうした組織球はしばしば多数の抗酸菌をその胞体内に含有し、泡沫細胞と呼ばれる。泡沫細胞は組織球としての機能を抑制されており、サイトカイン産生能や殺菌機能が低下し

ている⁵⁾。よって組織球の類上皮細胞への分化、細胞周囲に肉芽組織の形成が起こらない (Fig. 2)。肉芽腫の感染病巣における炎症細胞を免疫組織学的に調べると、わずかにCD4⁺、CD8⁺を認めるにすぎず、長期に抗HIV療法および抗結核薬が導入された症例であっても、その状況は変わらなかった²⁾。すなわち効果的なHIV療法が導入されていても、腸粘膜や腸間膜リンパ節といった局所の免疫能の回復は遅いことが示唆される。

(2) 抗HIV療法中に発生した局所性MAC症

AIDS患者では抗HIV療法導入間もない時期に、リンパ節腫大や限局性に肺病巣が出現することがある。これは免疫再構築症候群 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: IRIS) と呼ばれている。これは、すでに体内に存在している病原体や抗原に対し、再構築された免疫機能が過度に反応することで生じる。この免疫再構築としての肺MAC症は、特殊な病態ではあるものの、免疫不全という時期を経たゆえに特異性免疫能がリセットされ、一般的な肺MAC症では隠されていた初感染の臨床像を垣間見ることができる (Fig. 3)。実際、われわれは、初期変化群類似の病態と考えられる症例を経験している³⁾。このことから、免疫再構築症候群での肺MAC症の病態は、初感染肺MAC症の病態を示唆すると考えられた。またHIV感染を背景とした、免疫再構築症例における組織学的検討では、滲出性反応を呈する時相においてはTh2細胞やTh17細胞が炎症の主体をなすものの、徐々にTh1

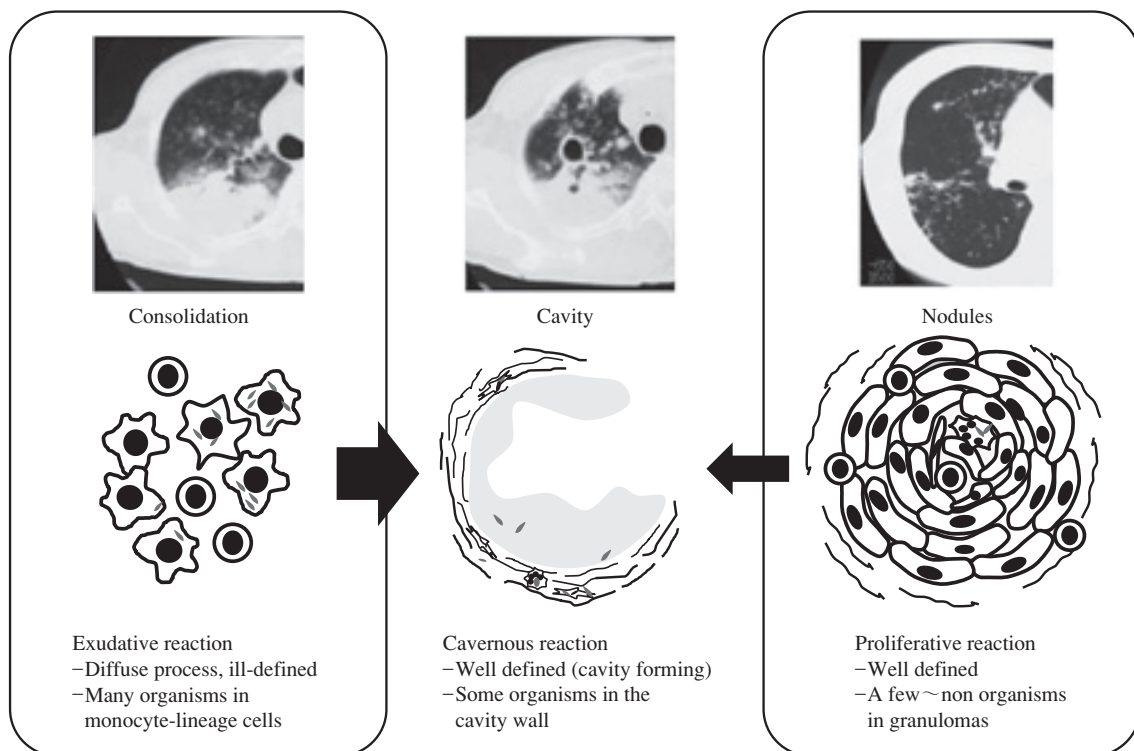


Fig. 1 Characteristics among different granulomatous lesions (adapted from reference 1)

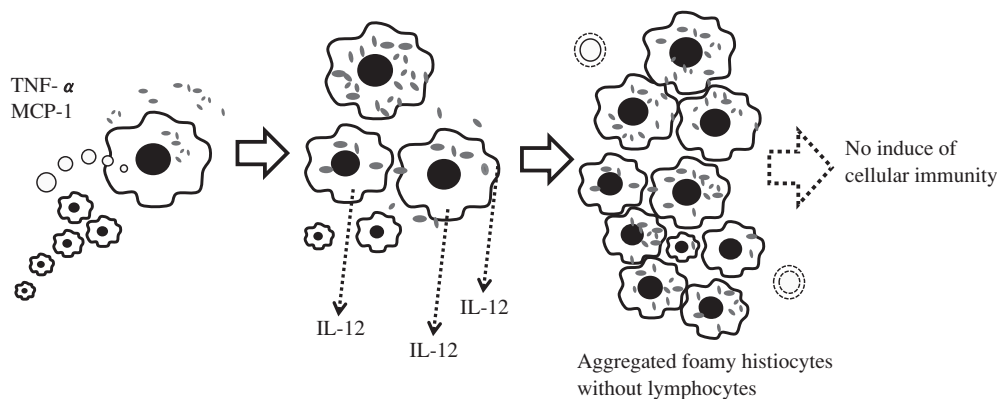


Fig. 2 Failure of the granuloma formation in AIDS patients with disseminated *Mycobacterium avium* infection. Since activation of hitiocytes by IFN- γ derived from Th1/NK cells dose not take place, organisms continue to grow. IL: interleukin

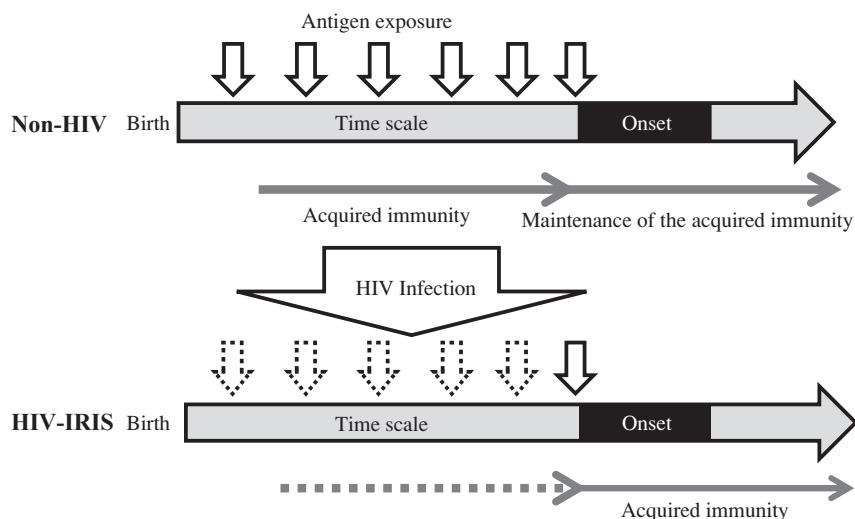


Fig. 3 Time-variable acquired immunity in HIV patients and non-HIV patients with mycobacterial infection. Acquired immunity for *Mycobacterium avium* complex (MAC) is formed by repeated antigen exposure. However, the acquired immunity will be resetted as the result of HIV infection. Then, the symptom similar to primary complex or primary infection of tuberculosis will be formed with immune reconstitution. IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome

細胞の割合が増加し、増殖性反応を呈する時相ではTh2細胞やTh17細胞の関与は限局的なものであった⁴⁾。このことは、抗酸菌に関連した感染によって引き起こされる肉芽腫性炎の形成過程において時相により異なる免疫軸が存在することを示唆している。

まとめ

肺MAC症には感染型と宿主応答型があると考えられる (Fig. 4)。AIDSに見られる播種性MAC症や線維・空洞型の症例では菌量が多く、滲出性反応を認め、感染が中心の病態である。一方、AIDSでも免疫再構築のリンパ節限局型や肺MAC症の結節・気管支拡張型は菌量が少なく、増殖性反応を示すことから、宿主応答が中心の

病態であると考えられる。そして、その免疫学的背景には感染型では、Th1細胞以外にもTh2細胞やTh17細胞が役割を演じている可能性があり、宿主応答型ではTh1細胞中心の免疫反応であると考えられる。

文献

- 1) Hibiya K, Shigeto E, Iida K, et al.: Distribution of mycobacterial antigen based on differences of histological characteristics in pulmonary *Mycobacterium avium* infectious diseases—consideration of the extent of surgical resection from the pathological standpoint. *Pathol Res Pract.* 2012 ; 208 : 53–58.
- 2) Hibiya K, Tateyama M, Teruya K, et al.: Depression of local cell-mediated immunity and histological characteristics of

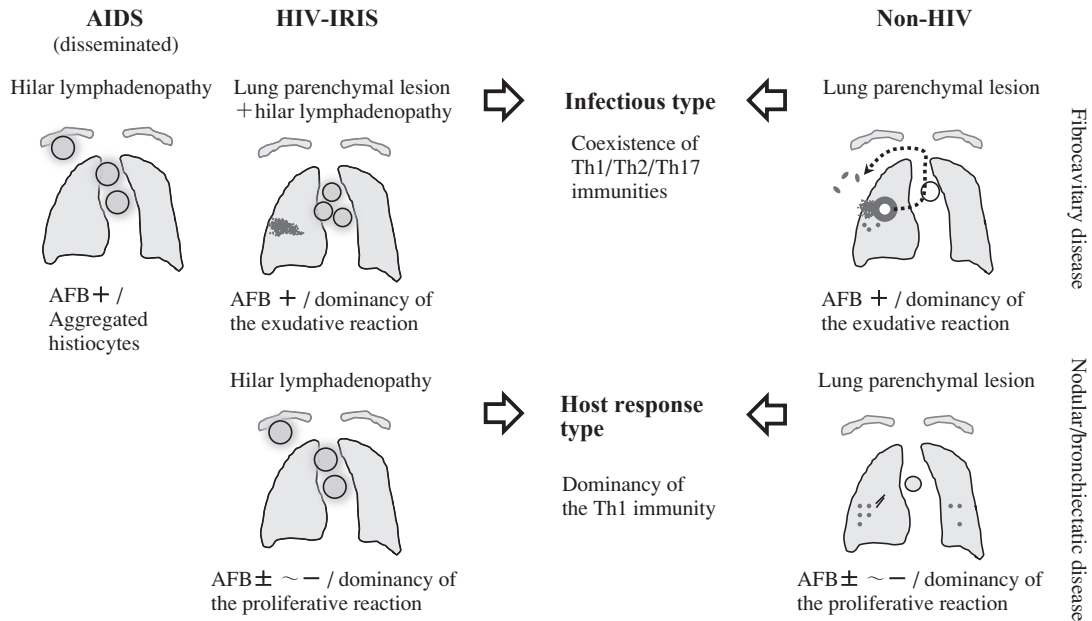


Fig. 4 Infectious type and host response type in *Mycobacterium avium* infection
 AFB: acid fast bacilli, IRIS: immune reconstitution inflammatory syndrome

disseminated AIDS-related *Mycobacterium avium* infection after antiretroviral therapy. Intern Med. 2013 ; 56 (in press).

- Hibiya K, Tateyama M, Tasato D, et al.: Mechanisms involved in the extension of pulmonary *Mycobacterium avium* infection from the pulmonary focus to the regional lymph nodes. Kekkaku. 2011 ; 86 : 1-8.
- Hibiya K, Tateyama M, Teruya H, et al.: Immunopathological characteristics of immune reconstitution inflammatory syn-

drome caused by *Mycobacterium parascrofulaceum* infection in a patient with AIDS. Pathol Res Pract. 2011 ; 207 : 262-270.

- Müller H, Krüger S: Immunohistochemical analysis of cell composition and in situ cytokine expression in HIV- and non-HIV associated tuberculous lymphadenitis. Immunobiology. 1994 ; 191 : 354-368.

3. 非結核性抗酸菌症と栄養

- ¹永田 忍彦, ²若松謙太郎, ²池亀 聡, ³榎 早苗, ²田口 和仁, ³赤崎 卓,
²川崎 雅之, ⁴熊副 洋幸, ⁵上野佳代子, ⁶藤田 昌樹, ⁶渡辺憲太郎
¹福岡大学筑紫病院呼吸器内科, ¹国立病院機構大牟田病院呼吸器内科, ³同内科,
⁴同放射線科, ⁵同栄養管理室, ⁶福岡大学医学部呼吸器内科

はじめに

非結核性抗酸菌症患者には痩せた患者が多いことから、栄養状態が本症の病態に何らかの関係があることが推測されるが、詳細は不明である。われわれはこれまでに肺結核患者を対象として、栄養状態がCT所見や予後に及ぼす影響について検討し、栄養状態とCT所見、予後の間に密接な関係があることを報告してきた^{1)~4)}。その後、栄養状態が非結核性抗酸菌症患者の臨床所見に及ぼす影響を検討するため、2010年5月より入院、外来で

診療した非結核性抗酸菌症患者をコホートして登録し、栄養状態や臨床所見について前向き観察研究を行っている。本研究の特徴は、非結核性抗酸菌症患者の内臓脂肪面積、食事内容を計測、調査している点と予後因子の検討において、コホート登録時のパラメータのみでなく、経過中のパラメータの変動パターンと予後との関係を検討している点である。本稿ではこの研究から現在までに得られている所見について、既に報告したもの⁵⁾も含めて紹介する。

対象・方法

2010年5月以後、国立病院機構大牟田病院に入院あるいは外来にて診療中の非結核性抗酸菌症患者で、日本結核病学会の診断基準を満たした患者を対象とし、栄養状態（身長、体重、内臓脂肪面積、腹囲、血中アルブミン・プレアルブミン・コリンエステラーゼ・トランスフェリン濃度、白血球数、リンパ球数）、罹病期間、病変の拡がり、食事内容・摂取量について検討した。内臓脂肪面積、腹囲は腹部CTにて測定した。病変の拡がり、CT写真にて病変の見られる区域数を求めた。食事内容・摂取量は栄養士による聞き取り調査を行い、摂取カロリー、蛋白質、脂肪、炭水化物充足率〔実際の各栄養（素）摂取量／平成22年国民栄養調査より求めた日本人の平均摂取量×100〕を求めた。

予後については登録時と登録2年後の胸部CTを呼吸器内科医2名、放射線科医1名が独立して読影し、陰影が増悪しているものを悪化、改善しているものを改善、どちらでもないものを不変に分類した。一部でも悪化していれば悪化とした。不変群+改善群を非悪化群とした。

結 果

（1）登録時の患者背景、栄養状態

登録時の患者背景、栄養状態をTable 1に示す。身長は男女とも日本人の平均値よりも2cm程度高身長であり、体重、BMIは日本人の平均値と比較し低値であっ

た。内臓脂肪面積も健診で得られたデータをもとに出された値と比較し低値であった。血液検査ではリンパ球数、アルブミン、コリンエステラーゼ、総コレステロール、トランスフェリン濃度は正常範囲内であったが、プレアルブミン濃度の低下が見られた。

栄養摂取状態をTable 2に示す。日本人の平均摂取量と比較し、熱量、炭水化物、蛋白質、脂肪いずれも少なかった。

（2）病変の拡がりの決定因子

CTで求めた病変の見られる区域数と相関の見られる因子を多変量解析で検討した結果、BMIが病変の拡がりとして有意に相関を認めた。

（3）予後因子

登録時の栄養状態の諸パラメータの中で、2年間でのCT所見の悪化、非悪化群間で有意差のあった因子はプレアルブミンのみであった（Table 3）。また栄養摂取状態のパラメータでは熱量と炭水化物の充足率が悪化群で少ない傾向が見られた。

これらパラメータの2年間における変化率とCT所見の悪化、非悪化との関係を見ると、BMI、アルブミン濃度、コリンエステラーゼ、白血球数がCT所見の悪化と相関して減少（BMI、アルブミン濃度、コリンエステラーゼ）または増加（白血球数）していた。

考 察

非結核性抗酸菌症患者には痩せた患者が多いことか

Table 1 Patient background and characteristics

Parameter	Content	Parameter	Content
Patient number	78	Waist	73.4±8.7 cm
Sex	Male 16 (21%) Female 62 (79%)	Male	76.7±9.2 cm
Age	71.7±11.0 years	Female	72.6±8.4 cm
Disease duration	86.8±64.9 months	Visceral fat	43.3±35.3 cm ²
Comorbidity	Diabetes mellitus 6 (8%) Systemic steroid 0	Male	66.8±50.7 cm ²
Type of bacteria	<i>M. intracellulare</i> 41 (53%) <i>M. avium</i> 32 (41%) Both 5 (6%)	Female	37.3±27.5 cm ²
Height	153.9±8.9 cm	WBC	5014±1535 /μL
Male	164.5±6.4 cm	Lymphocyte	1426±539 /μL
Female	151.2±7.3 cm	Albumin	4.2±0.2 g/dL
Weight	46.8±9.1 kg	Ch-E	316±79 IU/L
Male	55.4±8.6 kg	T-chol	190±28 mg/dL
Female	44.6±7.9 kg	Transferrin	214±50 mg/dL
BMI	19.6±2.7 kg/m ²	Prealbumin	17.1±4.3 mg/dL
Male	20.4±2.7 kg/m ²	Distribution	10.5±4.4 segments
Female	19.4±2.7 kg/m ²		

BMI; body mass index, Ch-E; choline esterase, T-chol; total cholesterol, Distribution; number of segments affected by *Mycobacterium avium* complex infection, Each parameter is displayed as 'mean±standard deviation', except for patient number, sex, comorbidity, and type of bacteria. Height, weight, BMI, waist size, and visceral fat are also shown according to gender.

ら、栄養状態が本症の病態に何らかの関係があることが推測されるが、詳細は不明である。これまでに報告された非結核性抗酸菌症と栄養に関する研究を見ると、疾患感受性を見たものと、予後因子（増悪因子）を見たものの2通りの研究手法に大別される。前者は非結核性抗酸菌症患者と健常者の身体的、免疫学的表現型を比較検討したもので、後者は予後不良（増悪）群と予後良好（非増悪）群の栄養関係諸パラメータを比較検討したものである。予後に関しては死亡例と生存例を比較し予後予測因子を明らかにすることが望ましいが、結核と異なり死亡率が低く、長期の観察期間が必要となるため、エンドポイントを画像所見（増悪vs安定）や排菌（持続vs陰性化）とした研究も見られる。

非結核性抗酸菌症患者の身体的特徴として、痩せ、BMI低値ということについては本邦⁵⁾⁶⁾、外国の報告⁷⁾⁸⁾とも一致している。欧米の報告では高身長が報告されているが、本邦ではこの点について一致した成績は見られない。われわれの検討では身長は日本人の平均値と比較して2 cm程度非結核性抗酸菌症患者のほうが高く、欧米での報告と同様であった。その他の栄養面から見た特徴として、血中プレアルブミン濃度の低下、腹部内臓脂肪面積の減少が認められた。血中プレアルブミン濃度低下はCT所見の悪化とも相関が見られており、非結核性抗酸菌症患者の病態に関与している可能性が考えられるが、その機序は不明である。内臓脂肪面積の減少の結果、アディポカイン産生の異常を生ずることが推測され

るが、アディポカインは非結核性抗酸菌に対する個体の感受性に影響すると考えられており、痩せ→内臓脂肪面積の減少→アディポカイン産生の異常→非結核性抗酸菌に対する感受性の亢進という機序が成り立つ可能性がある⁹⁾。免疫学的表現型としていくつかの炎症性サイトカイン、抗炎症性サイトカイン血中濃度の異常が報告されている⁷⁾⁸⁾が、一致した結果は得られていない。栄養と炎症を結びつける因子として血中アディポカイン濃度を検討した研究が見られる⁸⁾¹⁰⁾が、これも一致した結果は得られていない。

非結核性抗酸菌症患者に痩せた患者が多いことは、今回の研究も含めて、ほぼ一致するところであるが、なぜ非結核性抗酸菌症患者に痩せた患者が多いのかについては明らかでない。今回の検討で、この点に関して非結核性抗酸菌症患者の食事摂取量が少ないことが明らかとなり、少なくとも痩せの一因となっていると考えられた。このような患者に栄養指導を行うことで非結核性抗酸菌症患者の予後、経過に影響を与えることが可能か、今後検討すべき課題と思われる。

予後因子に関して、BMI低値が予後不良因子となることはほぼ一致している⁶⁾¹¹⁾。その他、血中アルブミン濃度、リンパ球数の低下も予後不良因子となるとの報告も見られるが、一致した成績は得られていない⁵⁾⁶⁾¹¹⁾¹²⁾。今回のわれわれの研究ではBMI、血中アルブミン濃度、リンパ球数は2年後のCT所見の悪化予測因子とはならなかったが、予後予測に用いた方法が他の研究とは異なっており、その影響があるのかもしれない。BMIは2年後のCT所見の悪化予測因子とはならなかったが、患者登録時の病変の拡がりとは有意に相関しており、今後症例数の増加あるいは観察期間の延長により、BMIが予後予測因子となる可能性もあると思われる。われわれの研究で2年後のCT所見の悪化予測因子となったのは前述のように血中プレアルブミン濃度であった。これまでの研究でプレアルブミンを検討した成績がないため、他の研究との比較はできないが、プレアルブミンが非結核性抗酸菌症患者の病態に関与している可能性が考えられ、今後の検討が必要である。

Table 2 %Dietary uptake of energy and nutrient* of patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* infection

	Mean ± S.D.
Energy	86.7 ± 16.6%
Carbohydrate	89.7 ± 18.5%
Protein	82.9 ± 18.9%
Lipid	79.7 ± 22.7%

Data are presented as mean ± SD.

*Individual patient uptake estimated from eating study/average Japanese uptake obtained from national nutritional survey in 2010 × 100 (%)

Table 3 Laboratory data of patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* infection at the time of registration

	Deteriorated group	Not-deteriorated group	p-value
Leukocytes (/μL)	5189.7 ± 1743.4	5062.1 ± 1360.3	0.3723
Lymphocytes (/μL)	1395.9 ± 567.7	1504.1 ± 509.5	0.2099
Albumin (g/dL)	4.1 ± 0.2	4.2 ± 0.2	0.1801
Cholinesterase (IU/L)	315.2 ± 81.4	330.2 ± 73.9	0.2185
Total cholesterol (mg/dL)	187.0 ± 22.6	192.2 ± 32.2	0.2195
Transferrin (mg/dL)	215.9 ± 50.8	215.4 ± 53.6	0.4838
Prealbumin (mg/dL)	16.1 ± 4.5	18.1 ± 4.3	0.0371

Data are presented as mean ± SD.

ま と め

国立病院機構大牟田病院で登録された非結核性抗酸菌症患者コホートを対象として、登録時の栄養状態について検討すると共に、登録時と登録2年後のCT所見を比較し、悪化、非悪化群に分け、栄養状態に関連した諸指標との関係について検討した。その結果、非結核性抗酸菌症患者はBMIが低値（痩せている）、血中プレアルブミン濃度が低下、腹部内臓脂肪面積が減少、食事による熱量、炭水化物、蛋白質、脂肪の摂取量が少ないことが明らかとなった。また登録時のBMIと病変の拡がりの間に有意な相関が見られた。2年後のCT所見の悪化と有意な関係が見られたのは、登録時の血中プレアルブミン濃度であった。以上より、栄養状態に関連した諸指標の中でもBMIと血中プレアルブミン濃度が非結核性抗酸菌症患者の臨床所見と密接な関係が見られると考えられた。また非結核性抗酸菌症患者では食事による熱量、各栄養素の摂取が少なく、痩せ、内臓脂肪の減少の一因になっていると考えられた。

文 献

- 1) 永田忍彦, 松永和子, 若松謙太郎, 他: 結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰の関係に関する研究. 結核. 2009; 84: 611-616.
- 2) 永田忍彦, 若松謙太郎, 岡村恭子, 他: 結核患者の入院時の栄養状態と退院時の転帰および結核の長期予後の関係に関する前向き観察研究. 結核. 2011; 86: 453-457.
- 3) Okamura K, Nagata N, Kumazoe H, et al.: Relationship between computed tomography findings and nutritional status in elderly patients with pulmonary tuberculosis. Intern Med. 2011; 50: 1809-1814.
- 4) Okamura K, Nagata N, Wakamatsu K, et al.: Hypoalbuminemia and Lymphocytopenia are predictive risk factors for in-hospital mortality in patients with tuberculosis. Intern Med. 2013; 52: 439-444.
- 5) Okumura M, Iwai K, Ogata H, et al.: Clinical factors on cavitary and nodular bronchiectatic types in pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Intern Med. 2008; 47: 1465-1472.
- 6) Hayashi M, Takayanagi N, Kanauchi T, et al.: Prognostic factors of 634 HIV-negative patients with *Mycobacterium avium* complex lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185: 575-583.
- 7) Kim RD, Greenberg DE, Ehrmantraut ME, et al.: Pulmonary nontuberculous mycobacterial disease.: prospective study of a distinct preexisting syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 178: 1066-1074.
- 8) Kartalija M, Ovrutsky AR, Bryan CL, et al.: Patients with nontuberculous mycobacterial lung disease exhibit unique body and immune phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 197-205.
- 9) Chan ED, Iseman MD: Slender, older women appear to be more susceptible to nontuberculous mycobacterial lung disease. Gend Med. 2010; 7: 5-18.
- 10) Tasaka S, Hasegawa N, Nishimura T, et al.: Elevated serum adiponectin level in patients with *Mycobacterium avium-intracellulare* complex pulmonary disease. Respiration. 2010; 79: 383-387.
- 11) Yamazaki Y, Kubo K, Takamizawa A, et al.: Markers indicating deterioration of pulmonary *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160: 1851-1855.
- 12) 岡村英生, 塚口勝彦, 生野雅史, 他: 肺非定型抗酸菌症の増悪因子の検討—栄養障害との関連. 結核. 1999; 74: 341-345.

4. Hot tub lungの病態解明

埼玉医科大学国際医療センター呼吸器内科 大東 久佳

はじめに

非結核性抗酸菌は慢性呼吸器感染症である非結核性抗酸菌症を引き起こす一方で、アレルギー性肺疾患である過敏性肺臓炎 (hypersensitivity pneumonitis: HP) を惹起する。*Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) を原因とする過敏性肺臓炎はHot tub lungと呼ばれ、*Mycobacterium immunogenum*はMetalworking fluid hypersensitivity pneumonitisの原因とされている。

Hot tub lungの病態は不明な点が多く、非結核性抗酸菌による感染の関与が示唆されている。また、同じ病原体

が感染症とアレルギーという異なる病態を惹起するメカニズムはわかっていない。そこで、Hot tub lung患者由来の*M. avium*菌株 (HP株と命名) は、非結核性抗酸菌症患者由来の*M. avium*菌株 (Non-HP株と命名) と異なる免疫原性を有し、過敏性肺臓炎を引き起こすと仮説を立て、Hot tub lungの病態解明に取り組んだ。感染の関与を否定するため、菌株を死菌にし、マウスに経気道的に投与した結果、HP株はnon-HP株と異なり、過敏性肺臓炎様の病態を引き起こした。次に、遺伝子欠損マウスを用い、シグナル分子、免疫担当細胞を解析した結果、HP株はToll like receptor 9 (TLR9)-myeloid differentiation factor 88

(MyD88) 経路依存性に免疫応答を惹起し、肺 CD11c⁺細胞、その中でも CD103⁻CD11c⁺CD11b⁺細胞 (CD11b⁺樹状細胞) が免疫応答に関与していた。以上の結果から、Hot tub lung の発症には菌株の免疫原性が重要であり、TLR9-MyD88 経路を介した免疫応答に関与すること、感染の関与が必須でないことが示された。

本シンポジウムでは、上記の研究成果について概説する。

Hot tub lung の臨床像

Hot tub lung は MAC が引き起こす過敏性肺臓炎様の病態である^{1)~3)}。最初の報告例が hot tub 使用者であり、その後も hot tub 使用者で報告が続いたことから Hot tub lung と呼ばれているが、シャワーや浴槽を介しての発症も報告されている⁴⁾。Mayo Clinic からの報告では、原因が特定された過敏性肺臓炎の 30% が MAC によるものであり、これまで考えられていた以上に頻度が高い疾患である可能性がある⁵⁾。

慢性の難治性の経過をたどる呼吸器感染症である非結核性抗酸菌症と異なり、Hot tub lung は急性から亜急性の経過をたどり、これまでの報告例の多くが治癒している。Hot tub lung の臨床症状、画像所見は過敏性肺臓炎に類似した形態をとるが、病理所見は典型的な過敏性肺臓炎と異なるとされ、抗原回避やステロイド投与に加え化学療法が必要になる場合があることから、感染の関与が示唆されている^{1)~3)}。このため、アメリカ胸部疾患学会のステートメントで Hot tub lung は “Hypersensitivity-like pneumonitis” と位置づけられている。

アレルギー性肺疾患と呼吸器感染症

非結核性抗酸菌以外にも、同じ病原体が感染症とアレルギーという異なる病態を引き起こす例は知られている。アスペルギルスは呼吸器感染症である肺アスペルギルス症のみならず、稀ではあるがアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の原因となる。トリコスポロンは夏型過敏性肺臓炎の原因になると同時に、トリコスポロン症の原因となるが、同じ病原体がなぜ感染症とアレルギーという異なる病態を引き起こすかはわかっておらず、宿主因子の関与が大きいと考えられていた。

菌株の遺伝子型が病勢を規定する

呼吸器感染症である非結核性抗酸菌症は、必ず治療が必要な結核とは異なり、病勢は個人差に富み、ほとんど進行しない症例がある一方、比較的急速に進行する症例がある。これまで宿主因子が病勢を規定すると考えられてきたが、Kikuchi らは、*M. avium* 菌株の繰り返し配列数多型 (VNTR: Variable numbers of tandem repeats) を調べ、

遺伝子型を解析することにより、肺病変が進行型または安定型であるかを予測できることを報告している⁶⁾。病勢を決定する菌側の因子および分子メカニズムは不明であるが、菌株が病勢を規定する可能性が示された。

Hot tub lung 患者由来の菌株はマウスにおいても過敏性肺臓炎様の病態を引き起こす

そこで、菌株間の免疫原性の違いに着目し、*M. avium* 菌株の中には過敏性肺臓炎を引き起こす特別な株が存在すると仮定し、基礎研究を行った。感染の関与を排除するため、死菌にした Hot tub lung 患者由来の *M. avium* 菌株 (HP 株) を経気道的にマウスに 3 週間 で 9 回投与した結果、気管支肺胞洗浄液中の細胞数、Th-1 サイトカインが増加し、肺病理組織においても過敏性肺臓炎に矛盾しない所見が得られた (Fig. 1A-E)。一方、非結核性抗酸菌症患者由来の *M. avium* 菌株 (Non-HP 株) 投与群では過敏性肺臓炎様の病態は惹起されず、Hot tub lung の病態形成に菌株の免疫原性が関与しており、発症に感染の関与は必須でないことが示された。

次に、HP 株を遺伝子欠損マウスに投与し、病態形成に関与する免疫担当細胞の解析を行ったが、獲得免疫で重要な役割を果たす CD4⁺T 細胞、CD8⁺T 細胞の関与は限局的であった。この結果をふまえ、HP 株は比較的短期間の曝露でも、Non-HP 株と異なる免疫応答を惹起するのかを検討した。

HP 株、Non-HP 株を 2 日連続マウスに投与し、5 日後に気管支肺胞洗浄、肺の病理組織学的検討を行った結果、HP 株投与群では Non-HP 投与群に比べ気管支肺胞洗浄液中の細胞数、Th1 サイトカインの上昇を認め、肺病理組織においても HP 投与群では炎症細胞の浸潤を認めた (Fig. 1F-G)。

Hot tub lung 患者由来の菌株は TLR9-MyD88 依存性に免疫応答を引き起こす

短期曝露のプロトコルを用い、病態形成に関与するシグナル伝達経路を解析するにあたり、自然免疫に関わる受容体である Toll like receptors (TLRs) に着目した。MyD88 と TIR domain-containing adapter inducing interferon- β (TRIF) は TLR のシグナル伝達に関わる代表的なアダプター分子であり、MyD88 は主に IL-12、TNF- α 等の炎症性サイトカイン、TRIF は主に IFN- α 、IFN- β の等の I 型インターフェロンの産生に関与する⁷⁻⁹⁾ (Fig. 2A)。

TLR のシグナルは必ず MyD88 もしくは TRIF に依存することから、最初に MyD88 欠損マウス、TRIF 欠損マウスを用い、病態形成への関与を検討した。その結果、MyD88 欠損マウスでは野生型マウスと比較して、気管支肺胞液中の細胞数、炎症性サイトカインは著明に減少

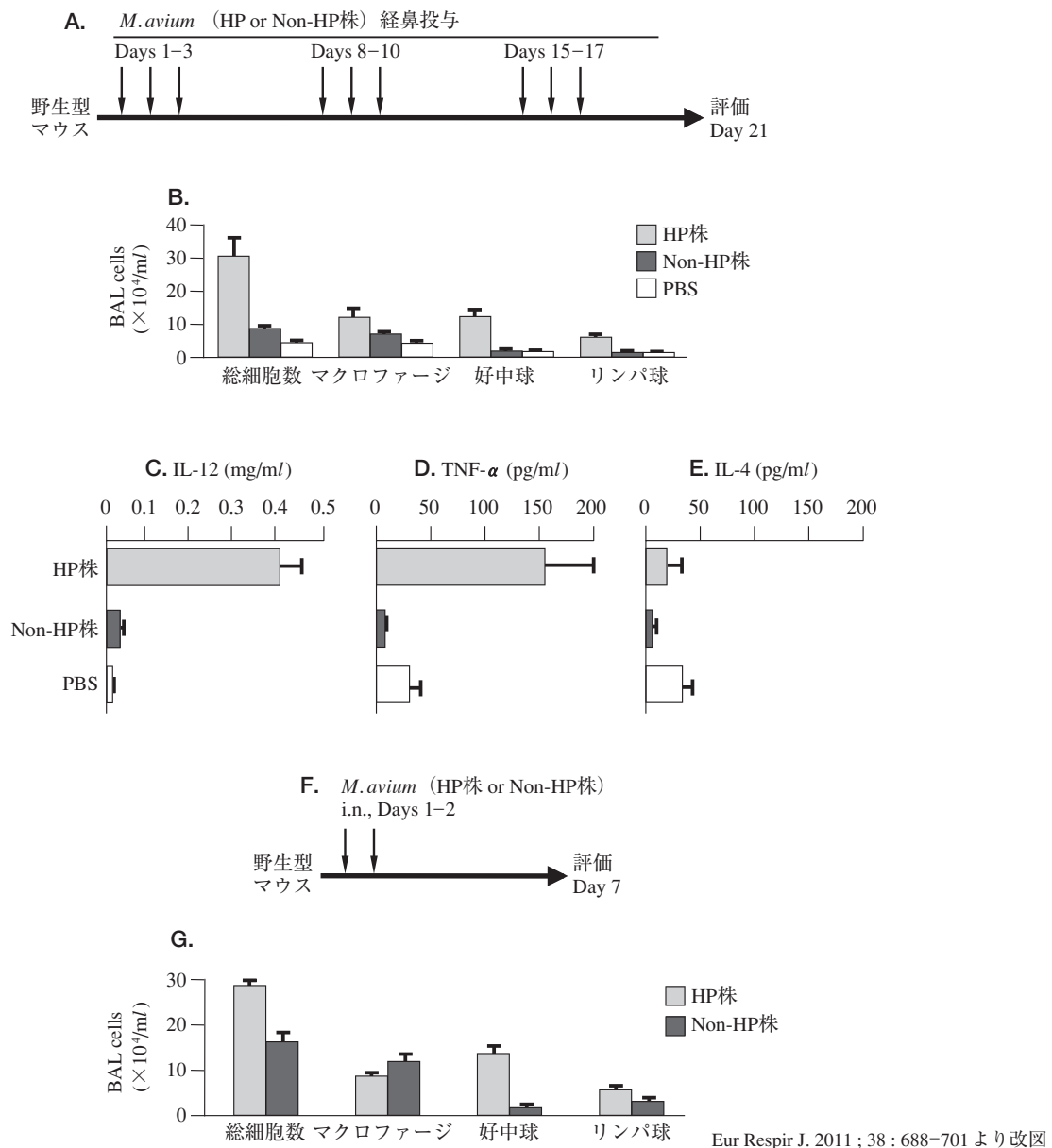
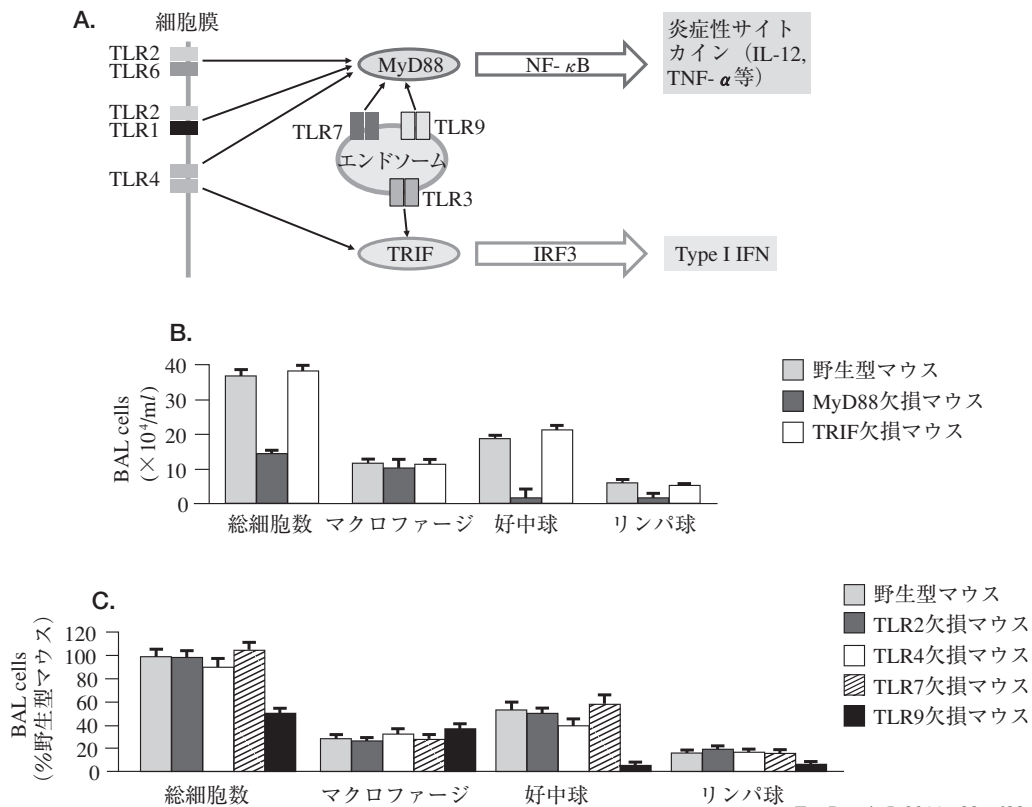


Fig. 1 Exposure to killed HP strain induced hypersensitivity pneumonitis-like reactions in mice. A. Experimental scheme. *M. avium* from patients with hot tub lung disease and with chronic pulmonary infection are referred to as HP strain and Non-HP strain, respectively. Wild-type mice were exposed intranasally to formalin-killed *M. avium* HP strain or Non-HP strain on three consecutive days per weeks for 3 weeks. 4 days after the last exposure, bronchoalveolar lavage (BAL) fluids were taken and evaluated. B. Number of total cells and differential counts in BAL fluids. Cytokine levels in BAL fluids: C. interleukin (IL)-12p40; D. tumor necrosis factor (TNF)- α ; E. IL-4. F. Experimental scheme. Wild-type mice were exposed to formalin-killed HP strain or Non-HP strain on two consecutive days. 5 days after the last exposure, BAL fluids were taken and evaluated. G. Number of total cells and differential counts in BAL fluids.

し、肺病理組織においても炎症性細胞の浸潤は著明に減少したことから、HP株はMyD88を介して免疫応答を引き起こしていることが示された (Fig. 2B)。

MyD88経路の病態への関与が明らかになったことから、次にMyD88の上流にあたるTLRの関与について検討を行った。MyD88はTLR3を除くTLRsのアダプター分子である。TLR2はTLR1もしくはTLR6とヘテロダイマーを形成することが知られている¹⁰⁾。TLR5は腸管の樹

状細胞に特異的に発現していることから、TLR2, TLR4, TLR7, TLR9欠損マウスを用い、HP株に対する免疫応答の検討を行った¹¹⁾。その結果、TLR9欠損マウスでのみ野生型マウスに比べ気管支肺胞洗浄液中の細胞数、炎症性サイトカインは減少し、肺病理組織においても、TLR9欠損マウスでのみ野生型マウスと比べ炎症細胞の浸潤は著明に軽減した (Fig. 2C)。以上の結果からHP株はTLR9-MyD88経路を介して免疫応答を惹起していることが示



Eur Respir J. 2011 ; 38 : 688-701 より改図

Fig. 2 *Mycobacterium avium*-induced hypersensitivity pneumonitis-like reactions are Toll like receptors (TLR) 9 dependent. A. TLR signaling pathways. TLRs are located at the plasma and endosomal membrane. Two major adaptor molecules, myeloid differentiation factor (MyD) 88 and Toll/interleukin-1 receptor domain-containing adaptor inducing interferon (IFN)- β (TRIF) are recruited to the TLRs for signaling pathways leading to nuclear factor (NF)- κ B-dependent inflammatory cytokine production and interferon regulatory factor (IRF) 3/7-dependent IFN- α/β production. B. Number of total cells and differential counts in bronchoalveolar lavage (BAL) fluids. Wild-type, MyD88 $^{-/-}$ and TRIF $^{-/-}$ mice were exposed to formalin-killed *M. avium* HP strain, as described in Fig. 1F. C. Number of total cells and differential counts in BAL fluids. Wild-type, TLR2 $^{-/-}$, TLR4 $^{-/-}$, TLR7 $^{-/-}$ and TLR9 $^{-/-}$ mice were exposed to formalin-killed *M. avium* HP strain, as described in Fig. 1F.

された。

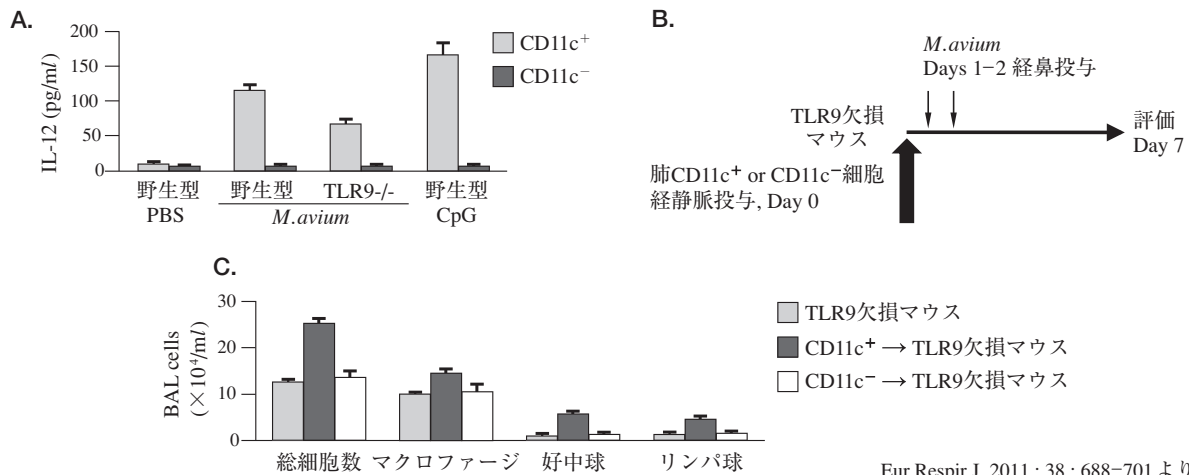
肺 CD11c $^{+}$ 細胞が TLR9 依存性に病態形成に関与する

ヒトでもマウスでも肺胞マクロファージは、腹腔マクロファージ、骨髄由来のマクロファージと異なり、TLR9の発現はきわめて弱く、TLR9の agonist である CpG-ODN で刺激しても炎症性サイトカインを産生しないことが知られている¹²⁾。肺の免疫担当細胞の機能解析の際、簡便さから肺胞マクロファージの代用として腹腔マクロファージを、肺樹状細胞の代用として骨髄由来の樹状細胞を用いることがあるが、受容体の発現の差を考慮した場合、できるかぎり肺から直接免疫担当細胞を分離して用いることが望ましい。

Saccharopolyspora rectivirgula を用いた過敏性肺臓炎動物実験モデルにおいて、肺 CD11c $^{+}$ 細胞の関与が示唆されている¹³⁾。そこで、肺 CD11c $^{+}$ 細胞に着目し病態形成への関与を検討した。マウスの肺から CD11c $^{+}$ 細胞を分離し、TLR9のリガンドである CpG-ODN で肺 CD11c $^{+}$ 細胞

を刺激した結果、肺 CD11c $^{+}$ 細胞からのみ IL-12p40 産生増加が認められた (Fig. 3A)。この結果は、TLR9 依存性に炎症性サイトカインを産生する主たる肺内の免疫担当細胞は肺 CD11c $^{+}$ 細胞であることを示している。次に、HP 株で肺 CD11c $^{+}$ 細胞、CD11c $^{-}$ 細胞を刺激した結果、肺 CD11c $^{+}$ 細胞からのみ IL-12p40 産生増加が認められ、TLR9 欠損マウス由来の肺 CD11c $^{+}$ 細胞からの IL-12p40 産生量は、野生型マウス由来の肺 CD11c $^{+}$ 細胞に比べ減少した (Fig. 3A)。以上の結果から、肺 CD11c $^{+}$ 細胞が HP 株に対して IL-12p40 を産生する主たる細胞であり、TLR9 が関与していることが示された。

さらに生体内での TLR9 を介した肺 CD11c $^{+}$ 細胞の役割を解析するため、野生型マウスから分離した肺 CD11c $^{+}$ 細胞、CD11c $^{-}$ 細胞を TLR9 欠損マウスに移植し、HP 株に対する免疫応答の変化を検討した (Fig. 3B)。肺 CD11c $^{+}$ 細胞を移植した群では TLR9 欠損マウス、肺 CD11c $^{-}$ 細胞移植群に比べ、気管支肺胞洗浄液中の細胞数が増加し、気管支肺胞洗浄液中の IL-12p40、TNF- α の



Eur Respir J. 2011; 38: 688-701 より改図

Fig. 3 Toll-like receptor (TLR) 9 in lung CD11c⁺ cells is responsible for the *Mycobacterium avium*-induced hypersensitivity pneumonitis reactions. **A.** Interleukin (IL)-12p40 secretion from lung CD11c⁺ or CD11c⁻ cells in response to killed *M. avium*. CD11c⁺ and CD11c⁻ cells obtained from lungs of Wild-type and TLR9^{-/-} mice were cultured with formalin-killed *M. avium* HP strain for 24 h. Controls included Wild-type lung cells cultured without *M. avium* (-), and those cultured with synthetic cytidine-phosphate-guanosine (CpG) oligodeoxynucleotides, known as TLR9 ligand. **B.** Experimental scheme for panel c. Similar to Fig. 2, TLR9^{-/-} mice were exposed to formalin-killed *M. avium* strain on days 1-2. However, 1 day before exposure to *M. avium* (day 0), the TLR9^{-/-} mice were reconstituted with lung CD11c⁺ or CD11c⁻ cells from naïve Wild-type mice. **C.** Number of total cells and differential counts in bronchoalveolar lavage (BAL) fluids.

上昇を認めた (Fig. 3C)。肺病理組織では肺 CD11c⁺ 細胞移植群では炎症細胞の浸潤が増加した。以上の結果から生体内において肺 CD11c⁺ 細胞が TLR9 を介し病態形成に関与していることが示された。

肺 CD11c⁺ 細胞のサブセット解析

肺 CD11c⁺ 細胞は、肺胞マクロファージと肺樹状細胞からなる¹⁴⁾。前述のとおり肺胞マクロファージは TLR9 の発現はきわめて弱く、TLR9 の agonist で刺激しても反応しない。一方、肺樹状細胞には複数のサブセットが存在し、マルチカラーフローサイトメトリーの進歩に伴い、急速にその役割が解明されつつある。

フローサイトメトリーを用い、TLR9 を介し HP 株により誘導される肺 CD11c⁺ 細胞のサブセット解析を行った。その結果、HP 株は TLR9 依存性に肺 CD11b⁺ 樹状細胞 (CD103⁻CD11c⁺CD11b⁺ 細胞) を誘導していた。絶対数においても、HP 株投与群では Non-HP 投与群に比べ、TLR9 依存性に肺 CD11b⁺ 樹状細胞が増えていた。一方、CD103 樹状細胞 (CD103⁺CD11c⁺CD11b⁻ 細胞) の絶対数は HP 株投与により増加しなかった。形質細胞様樹状細胞は TLR9 を強発現していることが知られているが、HP 株投与により形質細胞様樹状細胞の誘導は起こらなかった。

おわりに

Hot tub lung 患者由来の *Mycobacterium avium* 株は非結

核性抗酸菌症患者由来の菌株と異なり、マウスにおいても過敏性肺臓炎様の病態を惹起した。病態形成に感染は関与せず、TLR9-MyD88 経路を介し肺 CD11c⁺ 細胞が病態形成に関与していた。

文 献

- 1) Glassroth J: Pulmonary Disease Due to Nontuberculous Mycobacteria. Chest. 2008; 133: 243-251.
- 2) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al.: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 367-416.
- 3) Waller EA, Roy A, Brumble L, et al.: The Expanding Spectrum of *Mycobacterium avium* Complex-Associated Pulmonary Disease. Chest. 2006; 130: 1234-1241.
- 4) Marras TK: Hypersensitivity Pneumonitis Reaction to *Mycobacterium avium* in Household Water. Chest. 2005; 127: 664-671.
- 5) Hanak V, Golbin JM, Ryu JH: Causes and presenting features in 85 consecutive patients with hypersensitivity pneumonitis. Mayo Clin Proc. 2007; 82: 812-816.
- 6) Kikuchi T, Watanabe A, Gomi K, et al.: Association between mycobacterial genotypes and disease progression in *Mycobacterium avium* pulmonary infection. Thorax. 2009; 64: 901-907.
- 7) Kawai T, Akira S: The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. Nat Immunol. 2010; 11: 373-384.
- 8) Seki E, Brenner DA: Toll-like receptors and adaptor

- molecules in liver disease: Update. *Hepatology*. 2008 ; 48 : 322–335.
- 9) Kenny EF, O'Neill LA: Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine*. 2008 ; 43 : 342–349.
- 10) Kang JY, Nan X, Jin MS, et al.: Recognition of lipopeptide patterns by Toll-like receptor 2-Toll-like receptor 6 heterodimer. *Immunity*. 2009 ; 31 : 873–884.
- 11) Uematsu S, Jang MH, Chevrier N, et al.: Detection of pathogenic intestinal bacteria by Toll-like receptor 5 on intestinal CD11c+ lamina propria cells. *Nat Immunol*. 2006 ; 7 : 868–874.
- 12) Suzuki K, Suda T, Naito T, et al.: Impaired Toll-like receptor 9 expression in alveolar macrophage with no sensitivity to CpG DNA. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 ; 171 : 707–713.
- 13) Girard M, Israel-Assayag E, Cormier Y: Mature CD11c (+) cells are enhanced in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J*. 2009 ; 34 : 749–756.
- 14) Hammad H, Lambrecht N: Dendritic cells and airway epithelial cells at the interface between innate and adaptive immune responses. *Allergy*. 2011 ; 66 : 579–587.

—————The 88th Annual Meeting Symposium—————

IMMUNOLOGICAL BACKGROUND ON NON-TUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS

Chairpersons: ¹Masaki FUJITA and ²Toshiaki KIKUCHI

Abstract Nontuberculous mycobacteria (NTM) pulmonary disease is increasing and *Mycobacterium avium* complex (MAC) is the most common cause. NTM pulmonary disease has been linked in a distinct patient phenotype such as thin, post-menopausal women. Their predisposition to infection with NTM suggests that immunologic responses to NTM potentially contribute to pathogenesis of NTM lung disease. In this symposium, we asked four speakers to talk mainly about the immunologic pathogenesis. The topics included immunosuppressive macrophages in patients infected with MAC, pathological findings of MAC pulmonary disease, poor nutrition conditions associated with the progressive NTM pulmonary disease, and hypersensitivity reaction referred to as “hot tub lung”. We hope that the discussion through this symposium will lead to clinical usefulness of this disease.

Opening Remarks: Masaki FUJITA (Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital)

Recently, incidence of pulmonary nontuberculous mycobacteriosis (NTM) is increasing in Japan. Since pulmonary NTM shows resistant to medical treatment, death number of NTM will increase more than that of tuberculosis in near-future. There is no doubt that medical progress is needed for the treatment of NTM. However, immunological response has been still unknown. NTM exist in environment. We do not know why such environmental pathogenic NTM infects to the host, how cause pulmonary diseases and, which is important host or bacteria? The aim of this symposium is to promote a better understanding the immunological response to NTM. We hope this symposium provide a spark for the progress in NTM treatment.

1. The background of basic immunologic research on nontuberculous mycobacteria: Yutaka TATANO, Haruaki TOMIOKA (Department of Microbiology and Immunology, Shimane University School of Medicine)

Pathogenic mycobacteria including *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) and *Mycobacterium avium* complex (MAC) are intracellular bacterial parasites. Macrophages (MΦs) play a central role as antimicrobial effector cells in the expression of host resistance to mycobacterial infections.

Recently, the possibility was suggested that the apoptotic cell death of MΦs during mycobacterial infection potentiates the bactericidal function of MΦs against intramacrophage mycobacteria, especially Mtb and *M. bovis* BCG (BCG). However, the antimicrobial mechanisms of MΦ apoptosis have yet to be defined.

Meanwhile, it is known that Th1 and Th1-like cytokines, such as IFN- γ , IL-2, TNF- α , and GM-CSF, play crucial roles in the expression of host resistance against mycobacterial infections. These cytokines activate innate immunity cells, especially MΦs.

Recently, many reports have suggested that IL-17A, a proinflammatory cytokine, plays a pivotal role in protection against various bacterial infection including mycobacteria such as Mtb and BCG. Moreover, we found that MAC infection-induced splenic MΦs (MAC-MΦ) induce Th17 polarization.

Here, we present the bactericidal mechanisms involved in the apoptosis of MΦs infected with nontuberculous mycobacteria, such as MAC and *M. smegmatis*, and the cytokine network concerned with host defense against mycobacterial infection, focusing on MΦs.

2. Analyses of immune dynamics in non-tuberculous mycobacterial infections based on pathological findings: Kenji HIBIYA^{1,2}, Masao TATEYAMA¹, Jiro FUJITA¹ (¹Department of Infectious, Respiratory, and Digestive Medicine, Control and Prevention of Infectious Diseases, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, ²School of Dentistry, Matsumoto Dental University)

In *Mycobacterium avium* complex (MAC) lung diseases, there were the infectious type and the host response type. Many

bacteria were observed in the case of fibrocavitary type of pulmonary MAC disease and disseminated MAC disease in AIDS patients. This phenotype demonstrated the exudative response and was considered that infection played a crucial role. Meanwhile, few bacteria were observed in the case of nodular bronchiectatic type of pulmonary MAC disease and the lymph node localized type of immune reconstitution syndrome in AIDS patients. These phenotypes demonstrated the proliferative reaction and were considered that the host response played a crucial role. In the immunological background, Th17 cells or Th2 cells rather than Th1 cells may play a role in the infectious type. In contrast, it was considered that immune response of Th1 cells had a central role in the host response type.

3. Nontuberculous mycobacterial infection and nutrition: Nobuhiko NAGATA (Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Chikushi Hospital)

We evaluated the nutritional state and its relation to the prognosis of nontuberculous mycobacteria (NTM) infected patients cohort registered at National Hospital Organization Omuta Hospital. The cohort showed low BMI, low blood prealbumin concentration, diminished visceral fat volume and diminished dietary uptake of total energy, carbohydrate, protein, and lipid. There is a significant relationship between BMI and the number of involved segments assessed by CT. Deterioration assessed by CT was significantly related to blood prealbumin concentration. Among various nutritional parameters,

BMI and blood prealbumin concentration were considered to have close relationship to clinical pictures of NTM patients.

4. New insights into the pathophysiology and immunological mechanism of hot tub lung: Hisayoshi DAITO (Saitama Medical University International Medical Center)

Mycobacteria have pathogenic potential not only as infectious agents for chronic infections, but also as immunogenic agents for hypersensitivity pneumonitis (HP). To clarify the pathophysiology of mycobacterial HP, we established a mouse model with a clinical isolate of *Mycobacterium avium* from a patient with hot tub lung disease. Our studies suggested that hot tub lung develops via the mycobacterial engagement of Toll-like receptor (TLR) 9-myeloid differentiation factor (MyD) 88 signaling in lung CD11c⁺ cells independent of mycobacterial infectious capacity.

Key words: Immune response, Cytokine, Pathologic analysis, Nutritional status, Hypersensitivity pneumonitis

¹Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital, ²Department of Respiratory Medicine, Tohoku University Graduate School of Medicine

Correspondence to: Masaki Fujita, Department of Respiratory Medicine, Fukuoka University Hospital, 7-45-1, Nanakuma, Jonan-ku, Fukuoka-shi, Fukuoka 814-0180 Japan.
(E-mail: mfujita@fukuoka-u.ac.jp)